

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I		
C 0 7 D 209/16		9159-4C	C 0 7 D 209/16		
A 6 1 K 31/40	A C V	9454-4C	A 6 1 K 31/40	A C V	
31/42	A C D	9454-4C	31/42	A C D	
31/435	A B S	9454-4C	31/435	A B S	
31/44	A C R	9454-4C	31/44	A C R	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 231 頁) 最終頁に続く					

(21)出願番号	特願平7-523692	(71)出願人	イーライ・リリー・アンド・カンパニー アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ ト・センター（番地の表示なし）
(86) (22)出願日	平成7年(1995)3月10日	(72)発明者	オーディア, ジェイムズ・エドムンド アメリカ合衆国46278インディアナ州 イ ンディアナポリス、レイクサイド・ウッ ズ・サークル6449番
(85)翻訳文提出日	平成8年(1996)9月10日	(72)発明者	コーエン、マーレーン・ロイス アメリカ合衆国46032インディアナ州 カ ーメル、コッパーゲイト10532番
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 5 / 0 3 0 9 9	(74)代理人	弁理士 青山 葆 (外2名)
(87)国際公開番号	W O 9 5 / 2 4 2 0 0		
(87)国際公開日	平成7年(1995)9月14日		
(31)優先権主張番号	0 8 / 2 1 2 , 6 2 2		
(32)優先日	1994年3月11日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		
(31)優先権主張番号	0 8 / 3 8 0 , 5 6 5		
(32)優先日	1995年2月6日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

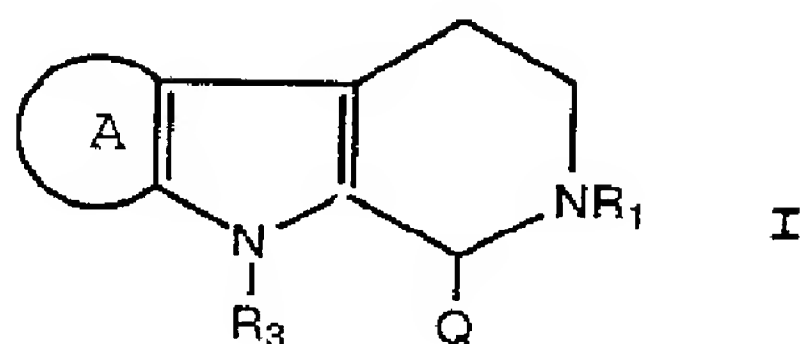
(54)【発明の名称】 5－HT▲下2B▼受容体に関連する病態を治療するための方法

(57)【要約】
本発明は、既知化合物および新規化合物の両方を用い、哺乳動物において5－HT_{2B}受容体を結合するための方法を提供する。さらに、本発明は、5－HT_{2B}関連病態を治療または予防する方法を提供する。最後に、本発明は、製造物品を提供する。

【特許請求の範囲】

1. 異常または機能不全性 5-HT_{2B} 受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法であって、

式 (I) :



[式中、

Q は水素または (CH R₂) R₄ であり；

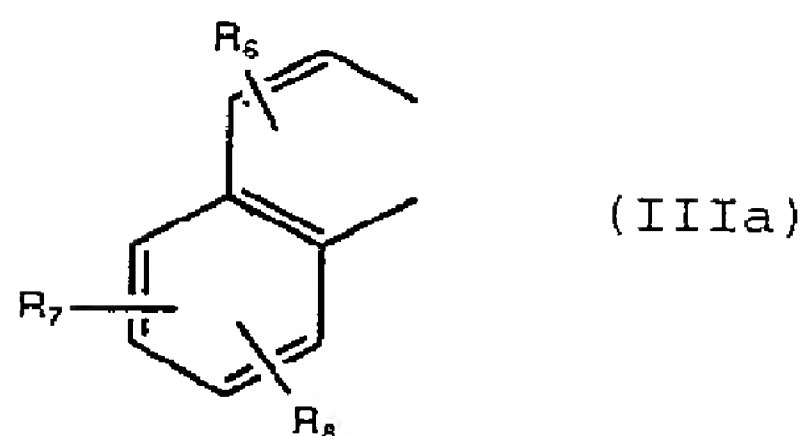
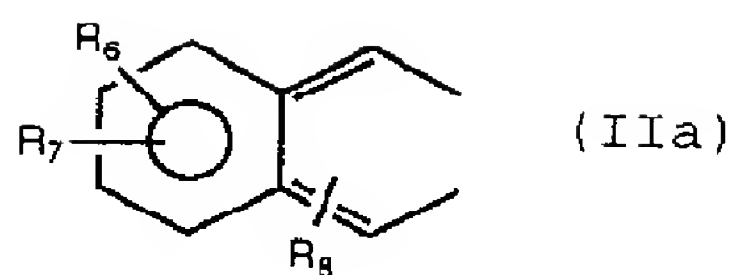
R₁ は水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R₂ は水素または C₁ - C₆ アルキルであり；

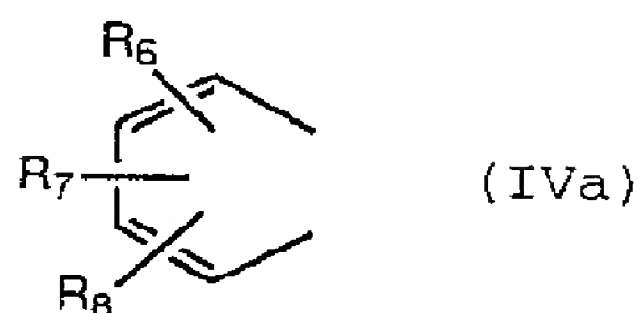
R₃ は水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

R₄ は C₅ - C₈ シクロアルキル、置換 C₅ - C₈ シクロアルキル、C₅ - C₈ シクロアルケニル、置換 C₅ - C₈ シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

A は、



、および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

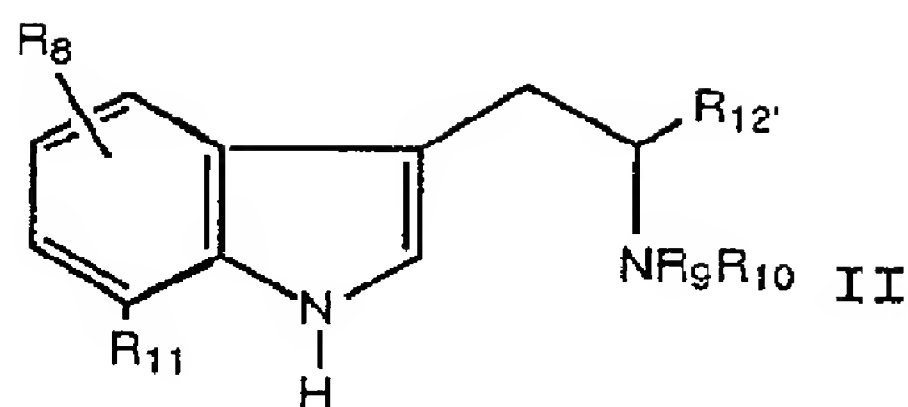
R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する
よりなる群から選択される]

の化合物；

式 (II)：



[式中、

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_2-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル-(C_1-C_3)アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3)アルキル、および C_7-C_{20} アリアルアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

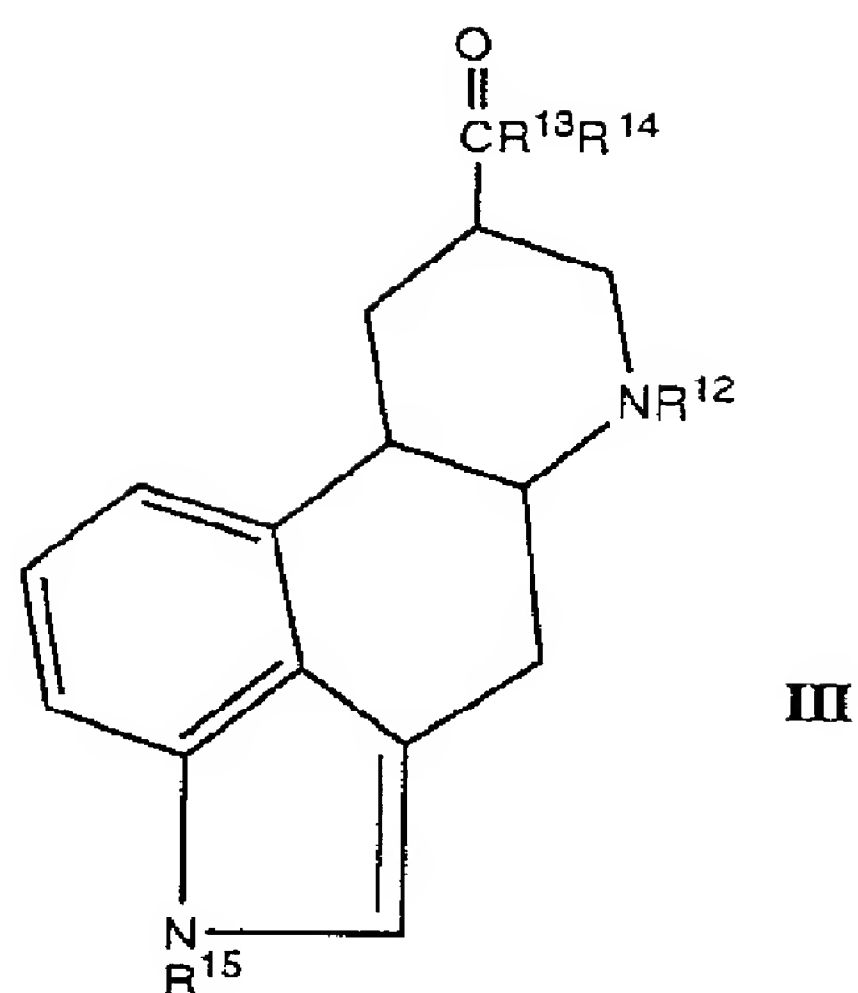
R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_9 および R_{10} は水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル-(C_1-C_3)アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3)アルキル、 C_7-C_{20} アリアルアルキルよりなる群から独立して選択され；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R_{12}' は水素および C_1-C_4 アルキルよりなる群から選択される]
の化合物；

式(III)：



[式中、

R^{12} は $C_1 - C_4$ アルキルまたはアリルであり；

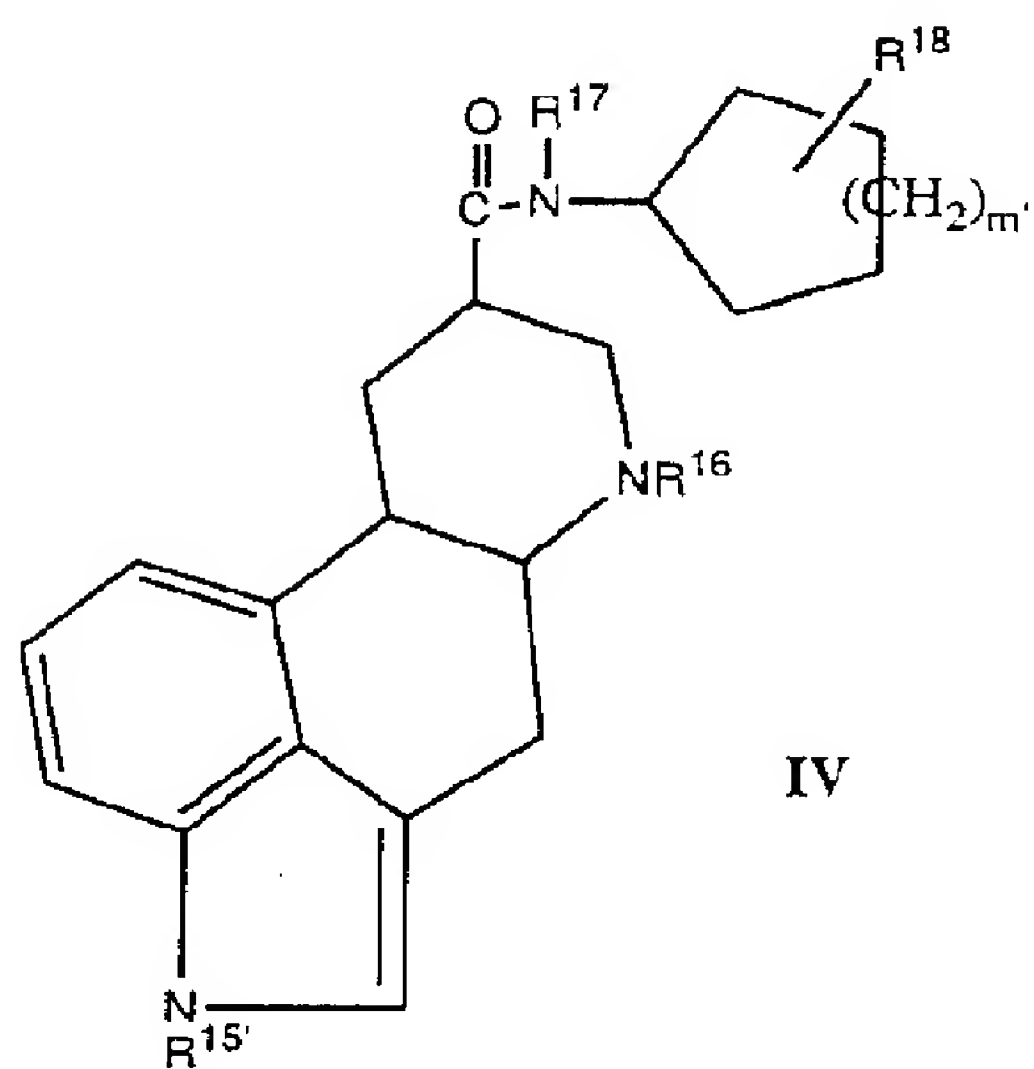
R^{13} は $-O-$ または $-N(R^{15})-$ であり；

R^{15} は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、およびヒドロキシまたはメトキシで置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキルである]

の化合物；

式 (IV)：



[式中、

$R^{15'}$ は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{16} はアリルまたは直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

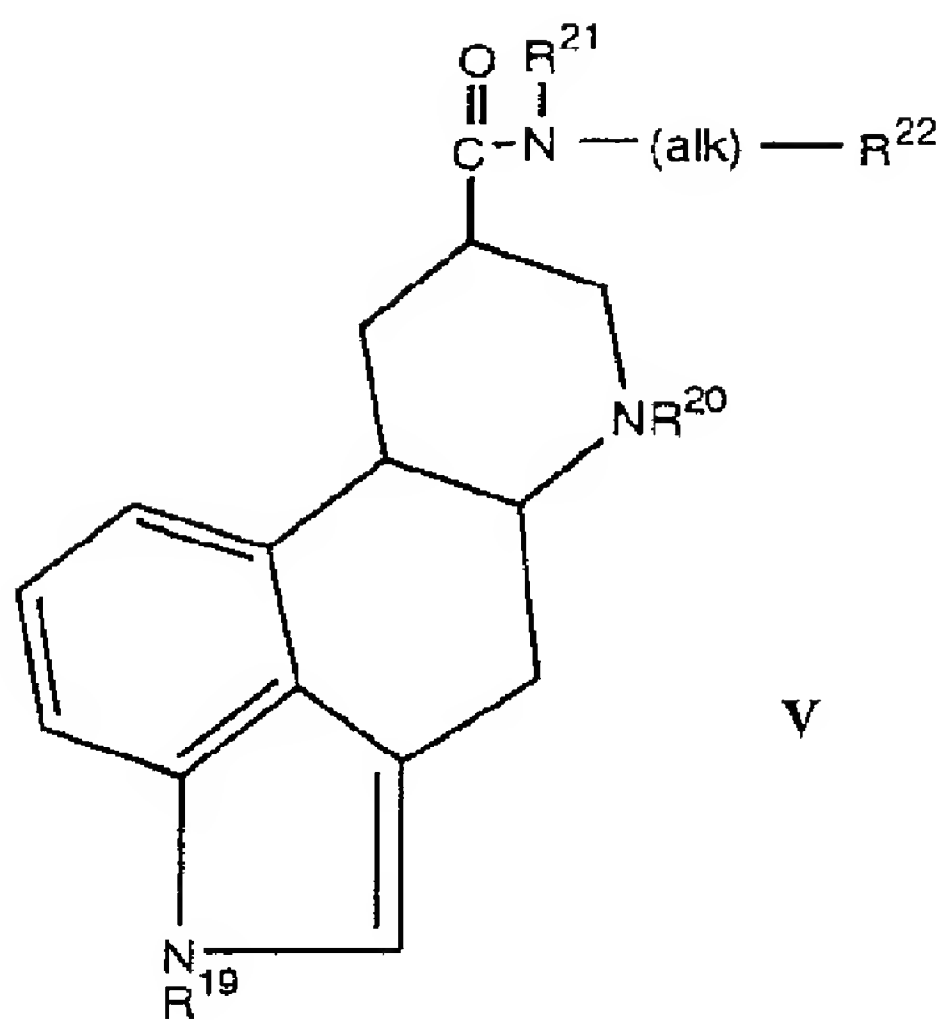
R^{17} は水素または直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{18} は水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、または $C_1 - C_4$ アルキルオキシであり；

m' は 0、1、2、または 3 である]

の化合物；

式 (V)：



[式中、

R^{19} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{20} はアリルまたは直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

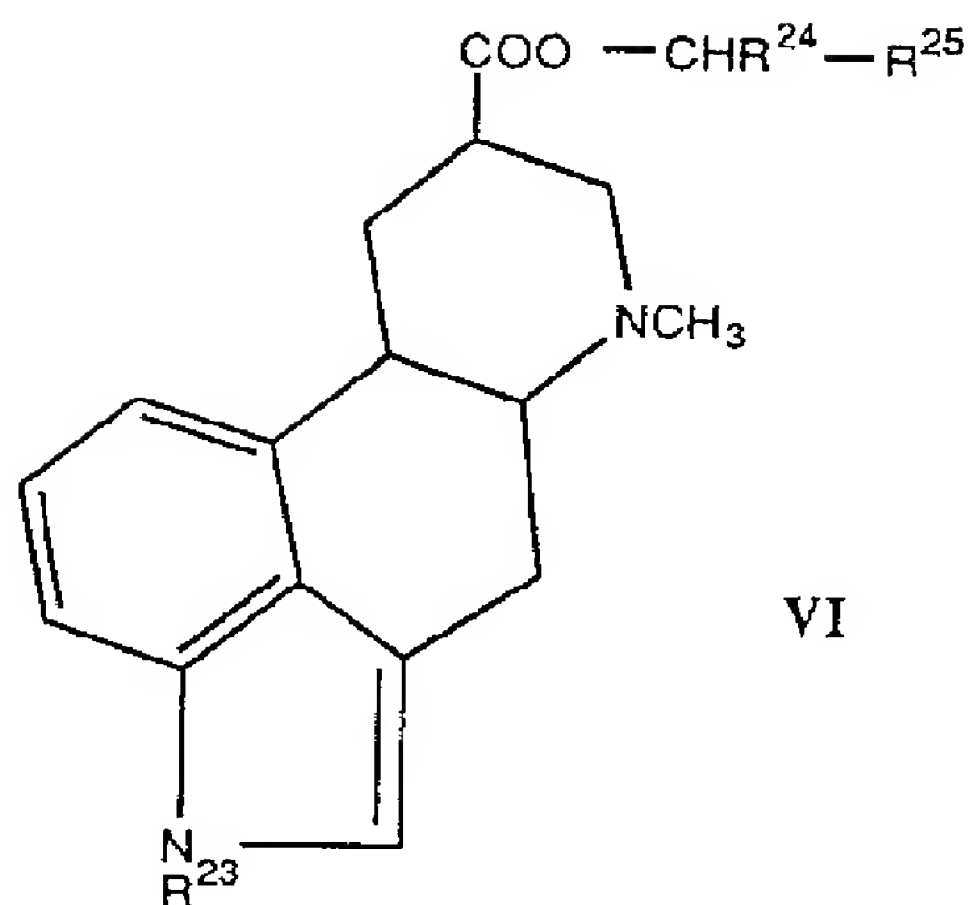
R^{21} は水素または直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{22} はピリジニルまたはイミダゾリルであり；

alk は直鎖状または分枝鎖状の $C_1 - C_5$ アルカンから誘導される二価の有機基である]

の化合物；

式 (VI)：



[式中、

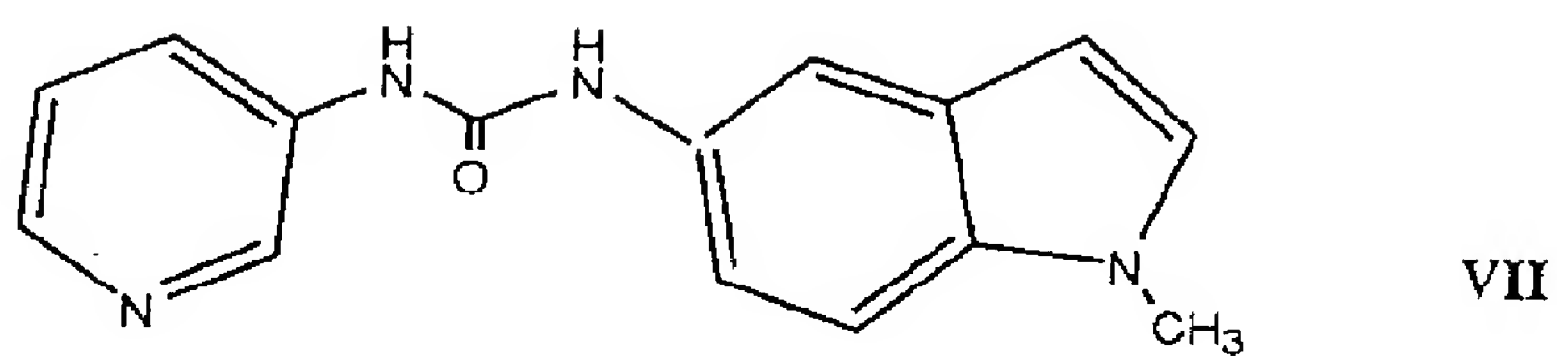
R^{23} は $C_1 - C_3$ アルキルまたはアリルであり；

R^{24} は $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキルまたは $C_1 - C_3$ ジヒドロキシアルキルであり；

R^{25} は水素または CH_3 である]

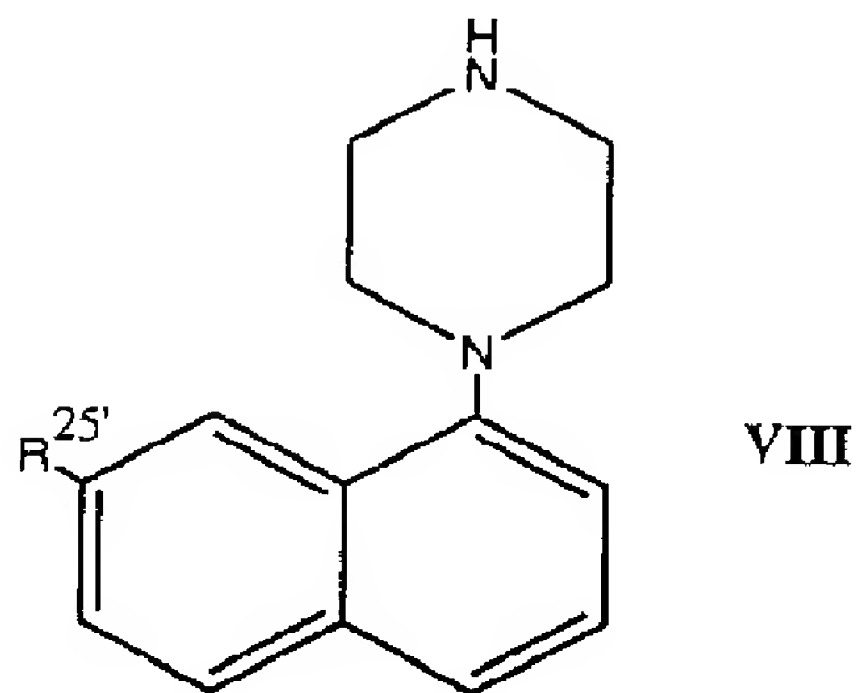
の化合物；

式 (VII)：



の化合物；

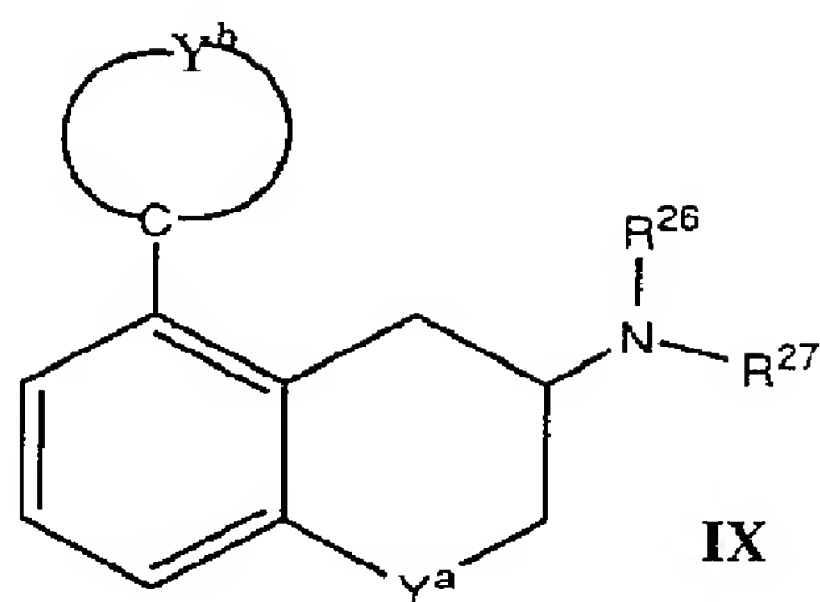
式 (VIII)：



[式中、 $R^{25'}$ は水素またはメトキシである]

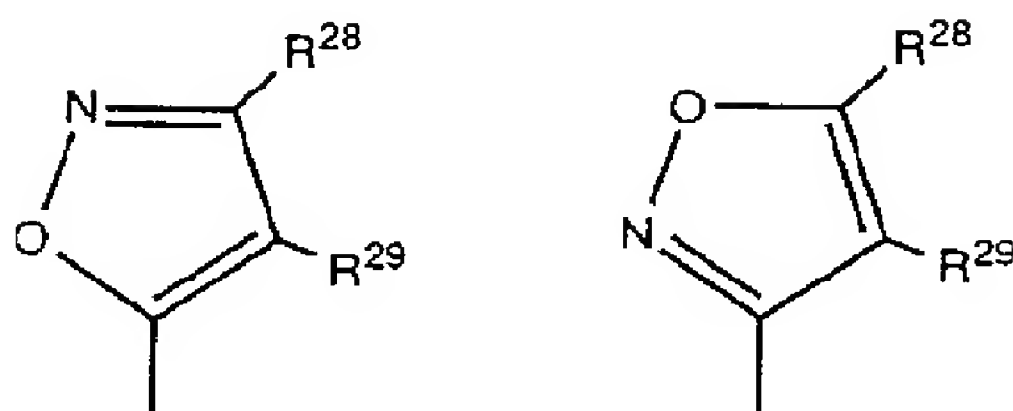
の化合物；

式 (IX)：



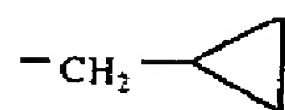
[式中、

Y^b はそれが連結される炭素原子と組み合わさって、



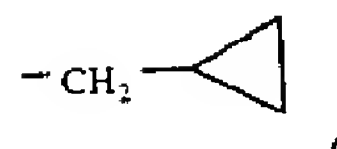
よりなる群から選択される置換または非置換芳香族複素環式5員環を定義し；

R^{26} は水素、 C_1-C_3 アルキル、アリル、または



であり；

R^{27} は水素、 C_1-C_3 アルキル、アリル、



または $(CH_2)_{n'}-X''$ であり；

n' は1～5であり；

X'' は場合により置換されていることあるフェニル、 C_1-C_3 アルコキシ、または C_1-C_3 アルキルチオであり；

R^{28} および R^{29} は独立して、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、

ヒドロキシ、 C_1-C_3 アルキルチオ、ハロ、CN、フェニルであるか；または一緒にあって、 $-(CH_2)_p-$ であり；

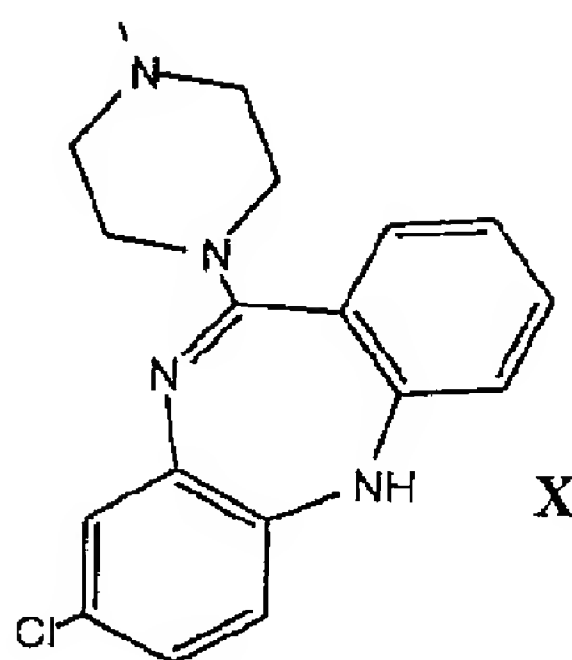
p は3～6であり；

Y^a は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ であり；

m は0、1、または2である]

の化合物；および

式(X)：

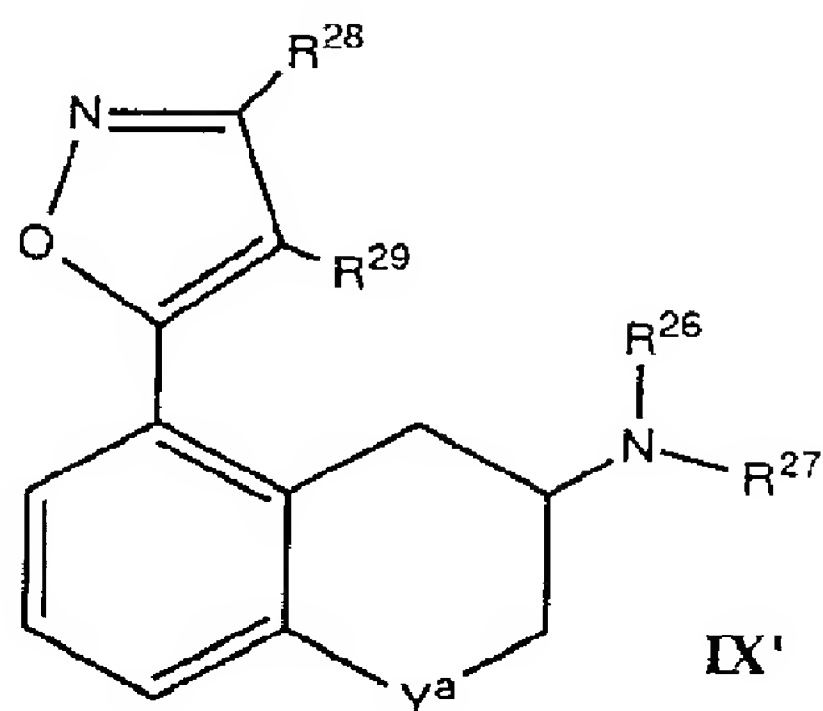


の化合物；

よりなる群から選択される5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することからなる方法。

2. 該化合物が式(I)、(II)、および(IX)よりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

3. 式(IX)の化合物が以下の構造：



[式中、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、および Y^a は先に定義した通りである]

を有する、請求項2に記載の方法。

4. 該化合物が、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(イソチアゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)-8-(5-n-プロピル-1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジアリルアミノ-8-(ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジエチルアミノ-8-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジメチルアミノ-8-(1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-シクロプロピルメチルアミノ)-8-(オキサゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-チオ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-n-ブチルアミノ-8-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(5-クロロオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-6-(プロモピラジン-2-イル)-1,2

, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(インドール-3-イル)

-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、3-(ジ-n-プロピルアミノ)-5-(イソオキサゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、3-(ジ-n-プロピルアミノ)-5-(イソオキサゾール-2-イル)クロマン、5-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、および8-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンズ[c]イソオキサゾール-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)テトラヒドロナフタレンよりなる群から選択されるか、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物である、請求項2に記載の方法。

5. 該化合物が式(I)または(II)の化合物である、請求項2に記載の方法。

6. 5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物が5-HT_{2B}受容体アンタゴニストである、請求項1に記載の方法。

7. 該化合物が、7-ブロモ-8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3, 4b]-インドール、6-イソプロピル-8-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3, 4b]-インドール、5-クロロ-8-エトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3, 4b]-インドール、6-クロロ-7-メチル-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピ

リド〔3,4b〕-インドール、5-ジメチルアミノ-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-ニトロ-8-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、7-シクロヘキシル-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-〔3-メチル-シクロヘキシル〕-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-ベンジル-8-フ

ルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、5-シクロヘキシルメチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-カルボキシ-8-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-エトキシ-8-イソプロピル-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジクロロ-4-ナフチルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジメチル-3,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、7,8-ジフルオロ-2(N)-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジブチル-2(N)-シクロプロピルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジブromo-2(N)-シクロヘキセニルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、8-クロロ-2(N)-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、8-フルオロ-4-メチル-2(N)-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-メチルアミン-8-クロロ-3-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、および6-クロロメチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドールよりなる群から選択されるか、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物である、請求項5に記載の方法。

8. 該病態が尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、呼吸障害

、および機能的腸障害よりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

9. 該病態が機能的腸障害である、請求項8に記載の方法。

10. 機能的腸障害が過敏性腸症候群、イクラシア、緊張亢進性下部食道括約筋、タキガストリア、過敏性腸症候群と関係する運動過剰、および便秘よりなる群から選択される1つまたはそれ以上の病態である、請求項9に記載の方法。

11. 該病態が尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、呼吸障害、および機能的腸障害よりなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

12. 該病態が心臓血管障害である、請求項8に記載の方法。

13. 該病態が膀胱機能不全または尿失禁である、請求項8に記載の方法。

14. 該病態が呼吸障害である、請求項8に記載の方法。

15. 該病態が片頭痛である、請求項8に記載の方法。

16. 該化合物が式(III)、(IV)、(V)、および(VI)よりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

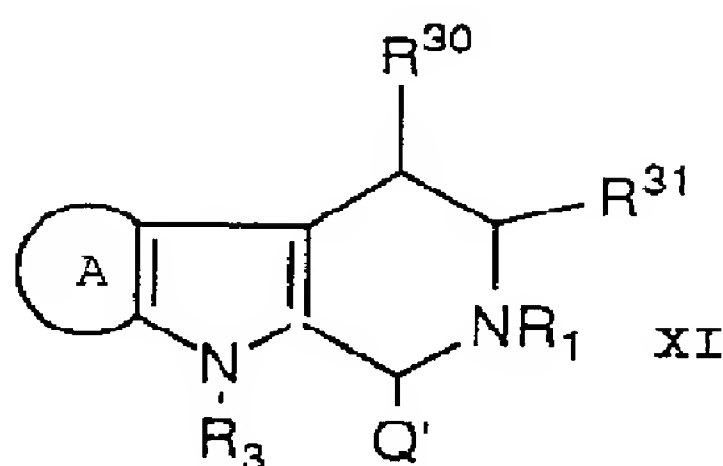
17. 哺乳動物において5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および(X)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}受容体ブロック用量を投与することからなる方法。

18. 哺乳動物において5-HT_{2B}受容体を選択的にブロックするための方法であって、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、および(X)よりなる群から選択される5-HT_{2B}選択的化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与することからなる方法。

19. ヒトにおいてヒト5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、および(X)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}ブロック用量をヒトに投与することからなる方法。

20. 包装用材料および該包装用材料内に含まれる1つまたはそれ以上の薬剤を含んでなる製造物品であって、該薬剤は、5-HT_{2B}変調と関係する病態の治療に有効であり、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および(X)の化合物よりなる群から選択されるか、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物であり、また該包装用材料は、該薬剤が機能不全性または異常5-HT_{2B}受容体刺激と関係する病態の治療に使用することができることを示す標識を含んでなる製造物品。

21. 式(XI)：



[式中、

Q'は水素、R₃₄、および(CHR₂)R₄よりなる群から選択され；

R₃₄はスピロ二環式基、置換スピロ二環式基、二環式基または置換二環式基よりなる群から選択され；

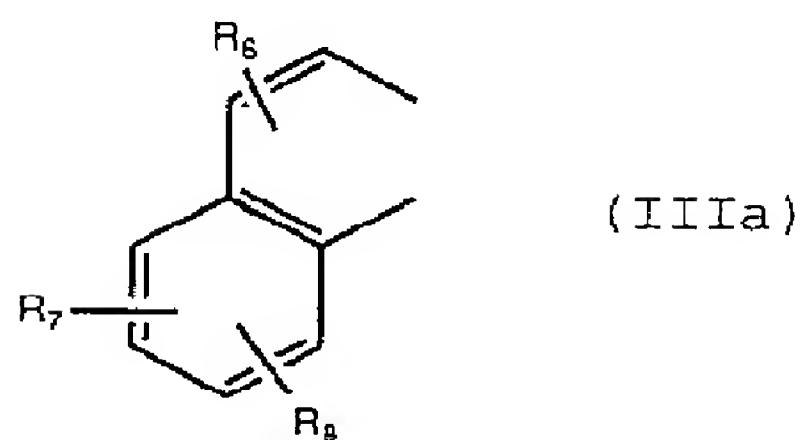
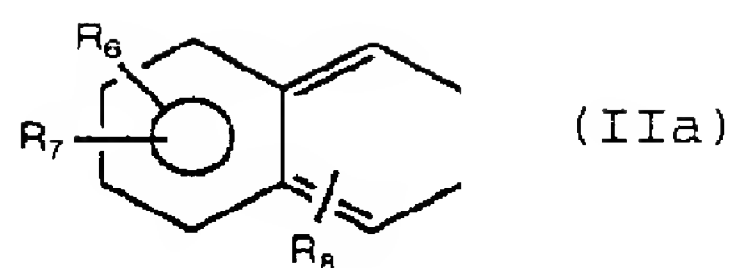
R₁は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁-C₆アルキルであり；

R₃は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R₄はC₅-C₈シクロアルキル、置換C₅-C₈シクロアルキル、C₅-C₈シクロアルケニル、置換C₅-C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

Aは、



, および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する）よりなる群から選択され；

R^{30} および R^{31} は連結して、3～8 員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される」

の化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物。

22. R^{30} および R^{31} が連結して 3～8 員の炭素環を形成する、請求項 21 に記載の化合物。

23. Q が $(CH_2R_2)_4$ である、請求項 22 に記載の化合物。

24. R_4 が二環式基または置換二環式基である、請求項 23 に記載の化合物。

25. Q が $R_{3,4}$ である、請求項 22 に記載の化合物。

26. A が構造 (IV) である、請求項 25 に記載の化合物。

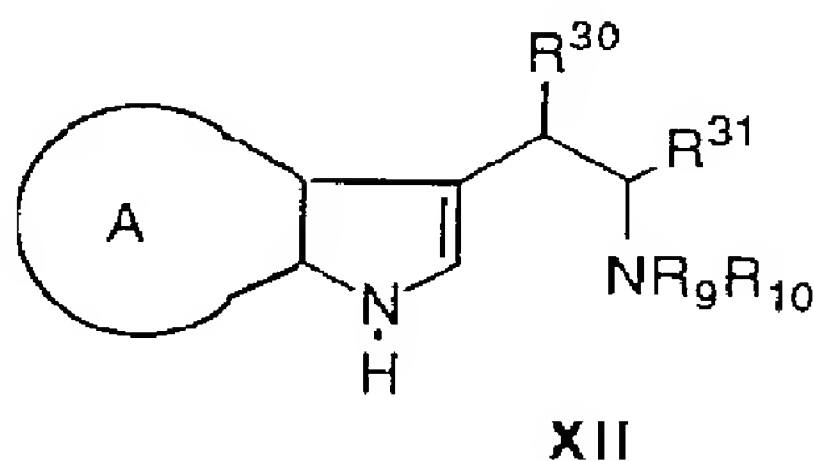
27. R^{30} および R^{31} が C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択され；Q が $(CH_2R_2)_4$ である、請求項 21 に記載の化合物。

28. R_4 が二環式基または置換二環式基である、請求項 27 に記載の化合物。

29. R_1 が C_3-C_8 シクロアルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、および C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキルよりなる群から選択される、請求項 21 に記載の化合物。

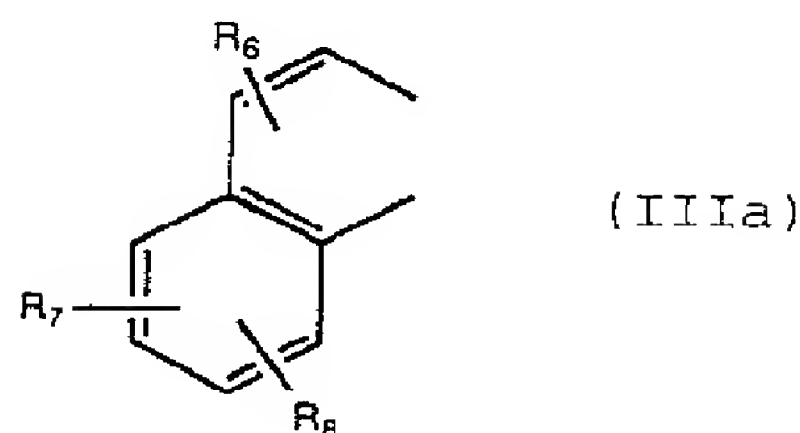
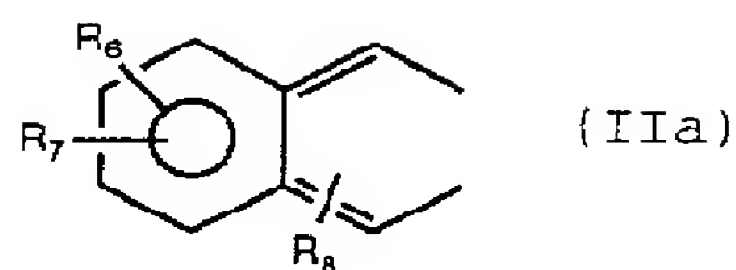
30. R^{30} および R^{31} が C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される、請求項 29 に記載の化合物。

31. 式 (XII) :

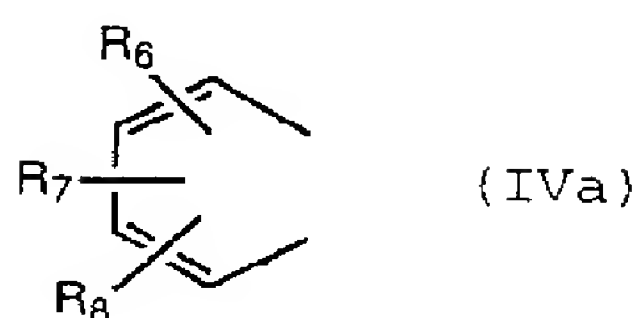


[式中、

A は、



, および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_2-C_6) アルキル、ハロ(C_1-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、および C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する) よりなる群から選択され；

R_9 および R_{10} は水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R^{30} および R^{31} は連結して、3～8員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルまたは C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される]

の化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物。

32. R^{30} および R^{31} が連結して3～8員の炭素環を形成する、請求項31に記載の化合物。

33. R_9 および R_{10} が各々水素である、請求項32に記載の化合物。

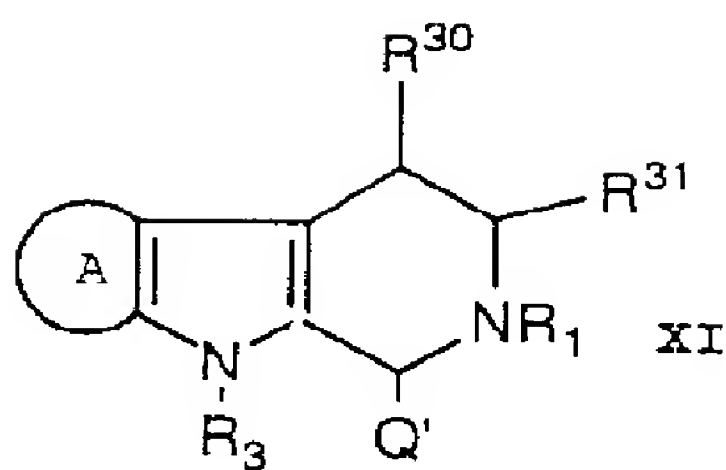
34. A が (IIa) または (IIIa) である、請求項31に記載の化合物。

35. A が (IV) であり； R_6 、 R_7 、および R_8 が水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 COR_5 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 CO_2R_5' 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})_m$ アミノ、 NO_2 、および SR_5 よりなる群から独立して選択される（ただし、 R_6 、 R_7 、および R_8 のうち少なくとも1つは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 COR_5 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 CO_2R_5' 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})_m$ アミノ、 NO_2 、および SR_5 よりなる群から選択されるべきである）、請求項31に記載の化合物。

36. R^{30} および R^{31} が連結して3～8員の炭素環を形成する、請求項35に記載の化合物。

37. 異常または機能不全性 $5-HT_{2B}$ 受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法であって、

式 (XI)：



[式中、

Q'は水素、R₃₄、および(CHR₂)R₄よりなる群から選択され；

R₃₄はスピロ二環式基、置換スピロ二環式基、二環式基または置換二環式基よりなる群から選択され；

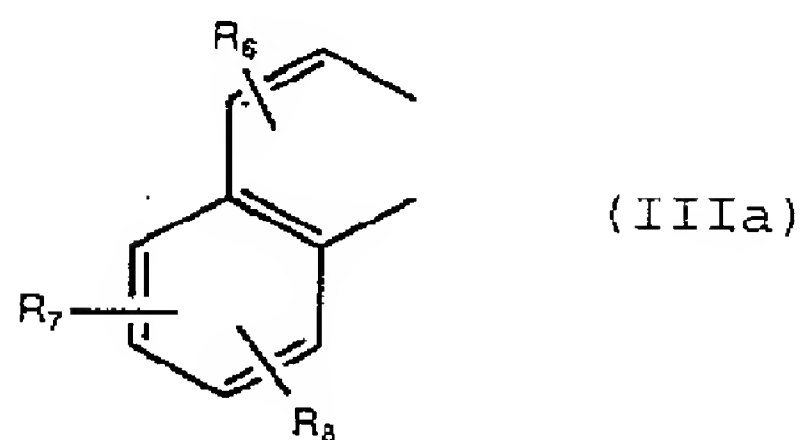
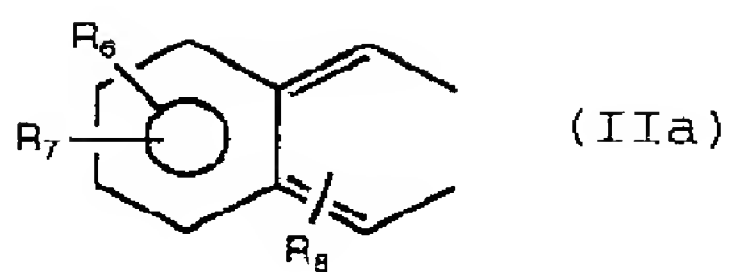
R₁は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁－C₆アルキルであり；

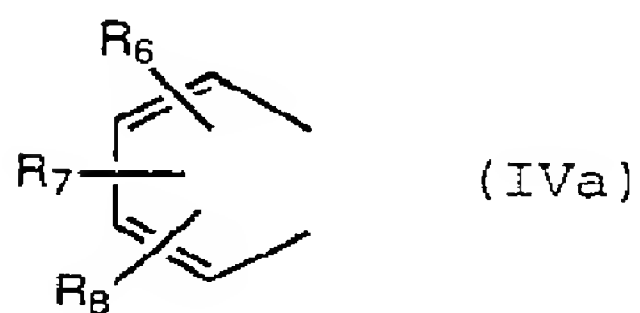
R₃は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₄はC₅－C₈シクロアルキル、置換C₅－C₈シクロアルキル、C₅－C₈シクロアルケニル、置換C₅－C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

Aは、



、および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

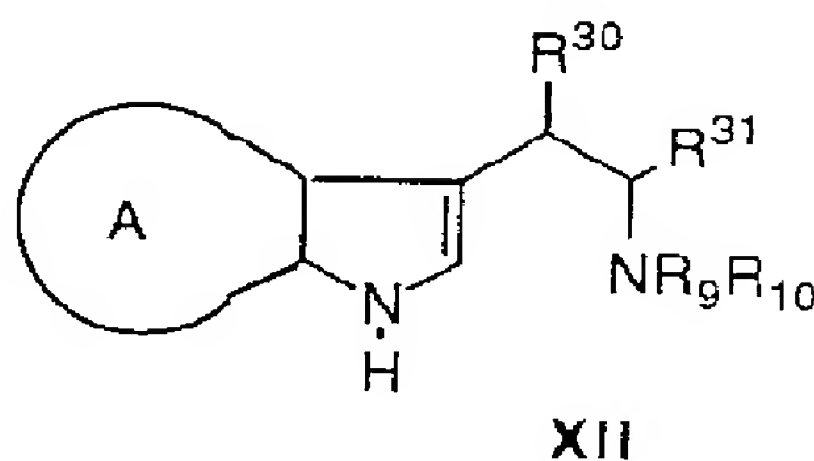
R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する）よりなる群から選択され；

R^{30} および R^{31} は連結して、3～8 員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される」

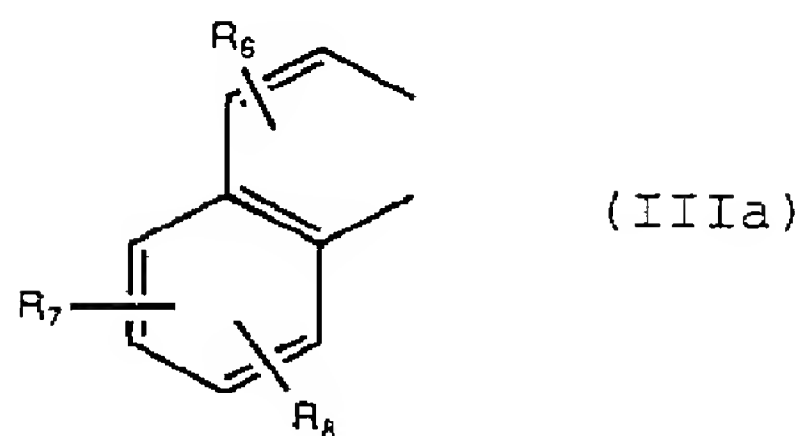
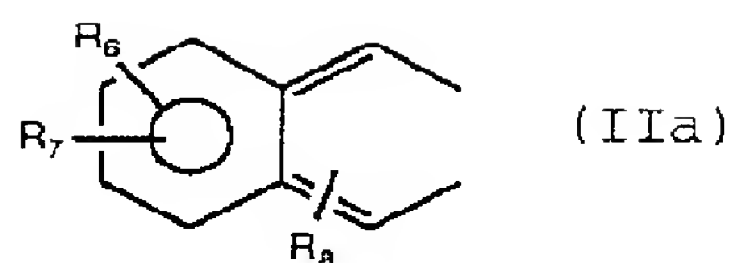
の化合物；および

式 (XII)：

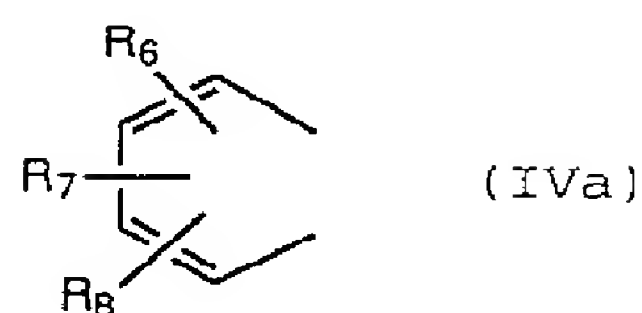


[式中、

A は、



, および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_{5'}$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_2-C_6) アルキル、ハロ(C_1-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_{5'}$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、および C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

$R_{5'}$ は C_1-C_4 アルキルであり；

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する) よりなる群から選択され；

R_9 および R_{10} は水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3

—C₈シクロアルキル、C₃—C₈シクロアルキル—(C₁—C₃)アルキル、C₅—C₈シクロアルケニル—(C₁—C₃)アルキル、C₇—C₂₀アリアルアルキルよりなる群から独立して選択され；

R₁₁はC₁—C₄アルキル、OR_{5'}、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R³⁰およびR³¹連結して、3～8員の炭素環を形成するか；または

R³⁰およびR³¹はC₁—C₆アルキルおよびC₂—C₆アルケニルよりなる群から独立して選択される]

の化合物よりなる群から選択される5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することからなる方法。

38. 5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物が5-HT_{2B}受容体アンタゴニストである、請求項37に記載の方法。

39. 哺乳動物において5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(XI)および(XII)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}受容体ブロック用量を投与することからなる方法。

40. 哺乳動物において5-HT_{2B}受容体を選択的にブロックするための方法であって、上記の式(XI)および(XII)よりなる群から選択される5-HT_{2B}選択的化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与することからなる方法。

41. ヒトにおいてヒト5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(XI)および(XII)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}ブロック用量をヒトに投与することからなる方法。

42. 1つまたはそれ以上の薬学上許容され得る担体と共に、上記の式(XI)および(XII)の化合物よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を活性成分として含んでなる医薬品製剤。

【発明の詳細な説明】

5-HT_{2B}受容体に関連する病態を治療するための方法発明の分野

本発明は、5-HT_{2B}受容体に関連する病態を治療するための方法に関する。
さらに、本出願は、以下の式(XI)および(XII)の新規化合物を開示する。

発明の背景

本発明は、5-HT_{2B}受容体の変調(modulation)と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法に関する。

セロトニン受容体をブロックすることにより、高血圧、うつ病、不安等といったような疾患状態の軽減を含め、多くの有益な薬理的作用が結果として生ずることが示されている；米国特許番号第5,141,944号を参照。Nelsonら、Psychopharmacology and Biochemistry of Neurotransmitter Receptors、H. I. Yamamuraら編、Elsevier/North Holland Inc.、325頁により、多数のセロトニン認識部位が存在することが確認されている。一般的な種類のセロトニン受容体は、5-HT受容体と呼ばれる。特異的な5-HT受容体部位には、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₃、および5-HT₄部位が含まれる。これらの受容体は各々、幾つかの生理的作用を媒介する。Leonard, B. E.、International Clinical Psychopharmacology、7: 13~21 (1992)を参照。

本発明は、5-HT_{2B}受容体で活性である化合物を使用して、5-HT_{2B}関連病態を治療または予防するための方法を提供する。さらに、本発明は、5-HT_{2B}受容体を選択的にブロックするための方法を提供する。加えて、本発明は、ヒト5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法を提供する。5-HT_{2B}受容体に活性な化合物は、5-HT_{2B}受容体を特徴付けるための有用な手段を提供する。

本発明は、5-HT_{2B}受容体アンタゴニストである化合物群を提供する。出願人により、そのような化合物がセロトニンにより誘発される結腸の収縮の強力な競合阻害剤であることが見い出されている。従って、本発明は、胃腸の運動性を正常化するよう作用することができ、また機能的腸障害の治療に有用であり得る

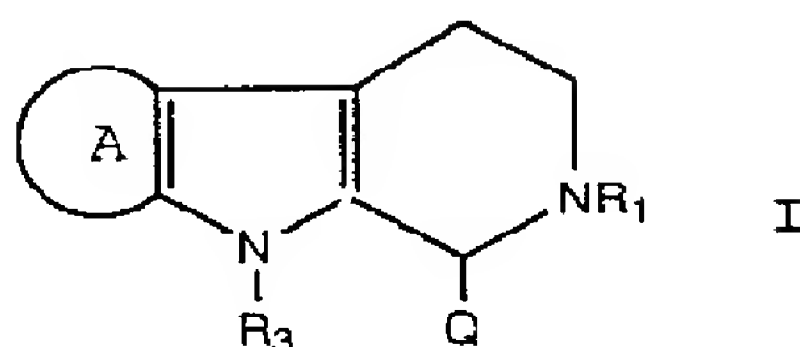
化合物を提供する。

さらに、5-HT_{2B}受容体がラットの肺、胃底、子宮、膀胱、および結腸に局在することが見いだされている。ヒトにおいて5-HT_{2B}受容体が局在する重要な領域には、これらに制限されるものではないが、脳および血管が含まれる。従って、5-HT_{2B}受容体を変調する化合物を用いて治療することができる病態には、例えば、精神病、うつ病、不安障害、子宮内膜症、線維症、および他の異常子宮収縮性といったような子宮疾患、パニック発作、片頭痛、摂食障害、季節性情動障害、消費性障害、血栓症、高血圧、アンギナ、血管痙攣、および他の血管閉塞性疾患といったような心臓血管病態、失禁、膀胱機能不全、ぜん息を含む呼吸／気道障害等が含まれる。

発明の要約

本発明は、機能不全性または異常5-HT_{2B}受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法であって、

式 (I) :



[式中、

Qは水素または(CHR₂)R₄であり；

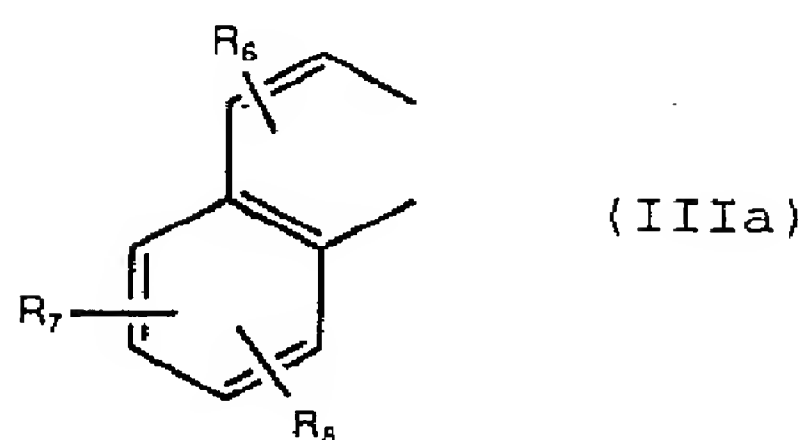
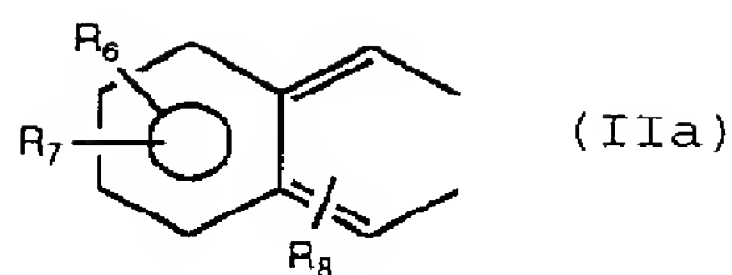
R₁は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

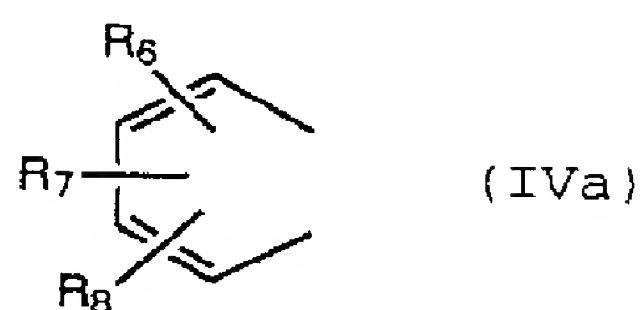
R₃は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₄はC₅－C₈シクロアルキル、置換C₅－C₈シクロアルキル、C₅－C₈シクロアルケニル、置換C₅－C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

Aは、



, および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

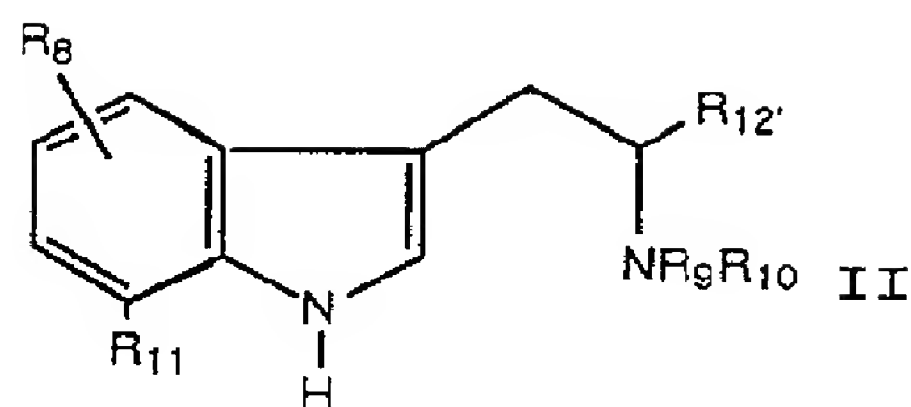
R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7

- C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する
)よりなる群から選択される]

の化合物；

式 (II)：



[式中、

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_2-C_6)アルキル、ハロ(C_1-C_6)アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル-(C_1-C_3)アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3)アルキル、および C_7-C_{20} アリアルアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

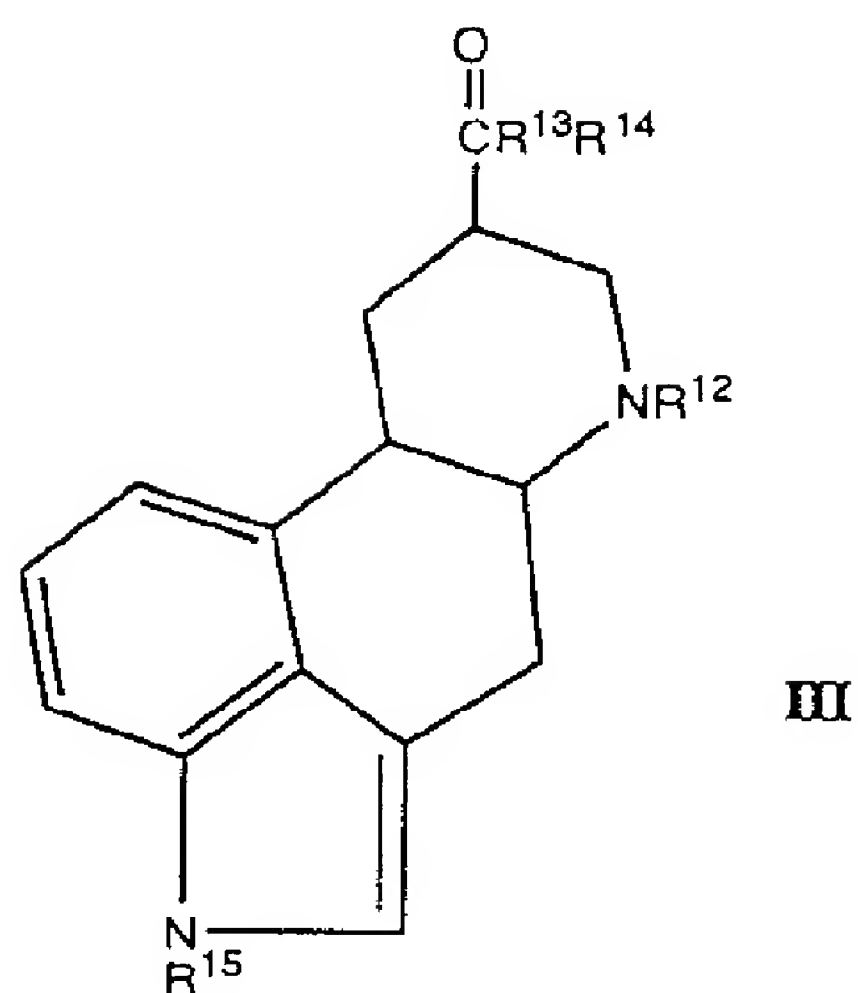
R_9 および R_{10} は水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル-(C_1-C_3)アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3)アルキル、 C_7-C_{20} アリアルアルキルよりなる群から独立して選択され；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R_{12}' は水素および C_1-C_4 アルキルよりなる群から選択される]

の化合物；

式(III)：



[式中、

R^{12} は $C_1 - C_4$ アルキルまたはアリルであり；

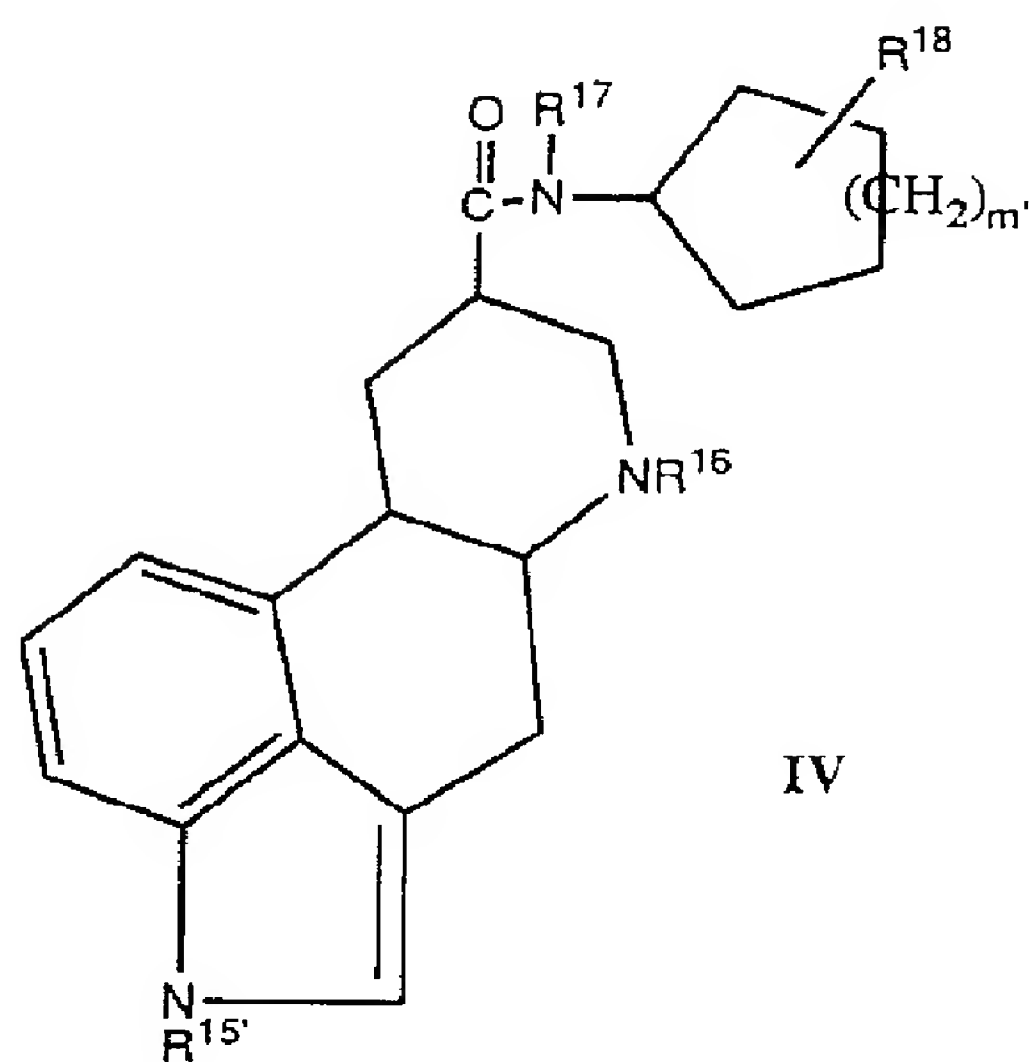
R^{13} は $-O-$ または $-N(R^{15})-$ であり；

R^{15} は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{14} は $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、およびヒドロキシまたはメトキシで置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキルである]

の化合物；

式 (IV)：



[式中、

$R^{15'}$ は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{16} はアリルまたは直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

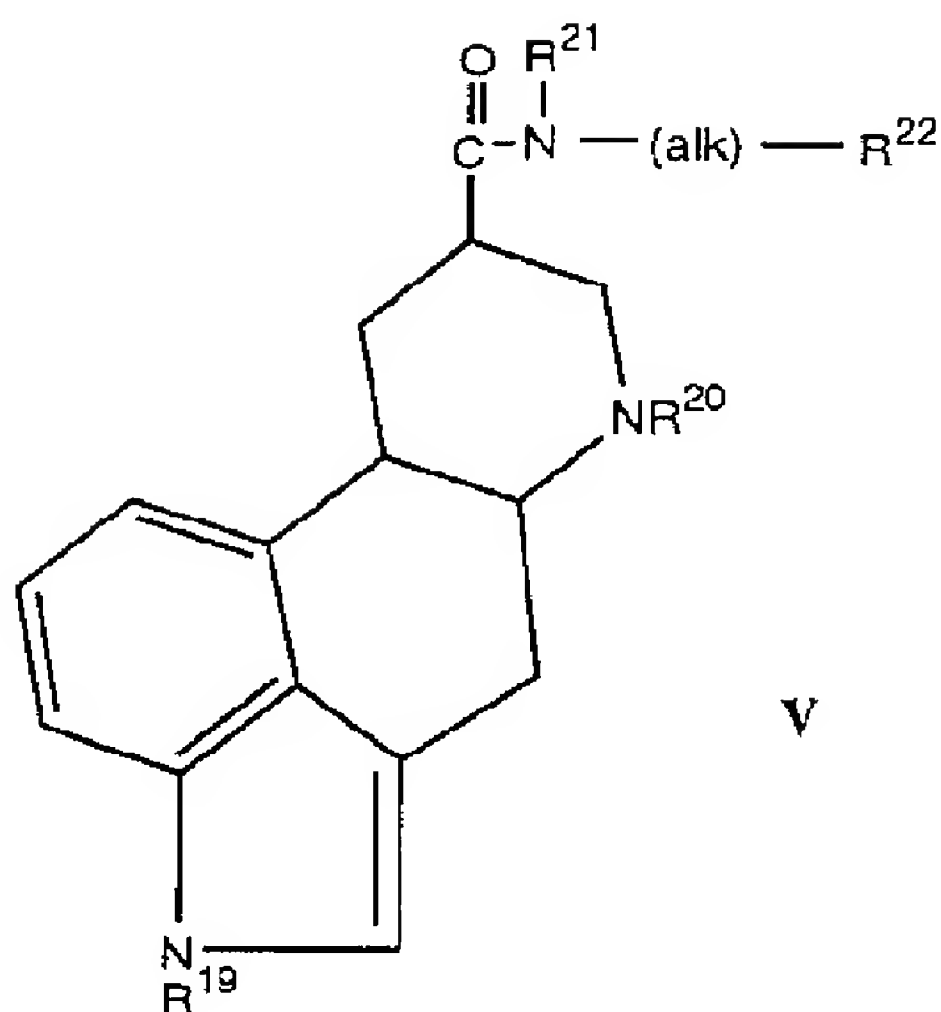
R^{17} は水素または直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{18} は水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ、または $C_1 - C_4$ アルキルオキシであり；

m' は 0、1、2、または 3 である]

の化合物；

式 (V)：



[式中、

R^{19} は $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{20} はアリルまたは直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

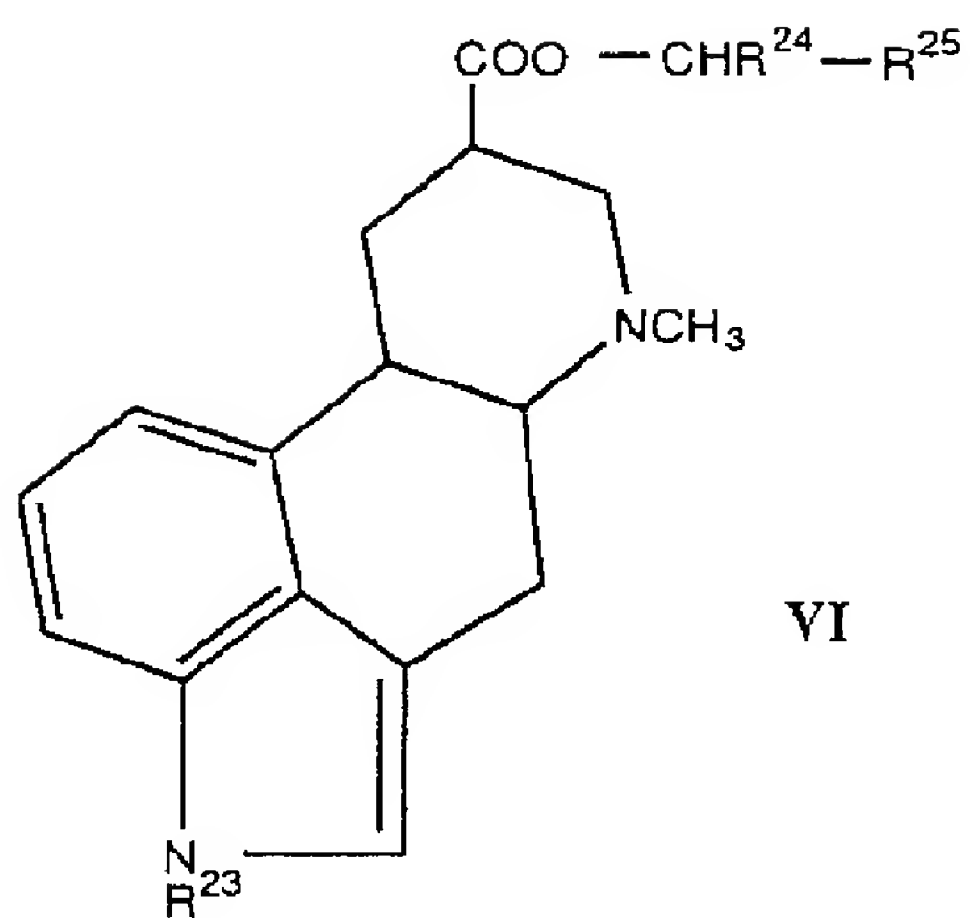
R^{21} は水素または直鎖状の $C_1 - C_4$ アルキルであり；

R^{22} はピリジニルまたはイミダゾリルであり；

alk は直鎖状または分枝鎖状の $C_1 - C_5$ アルカンから誘導される二価の有機基である]

の化合物；

式 (VI)：



[式中、

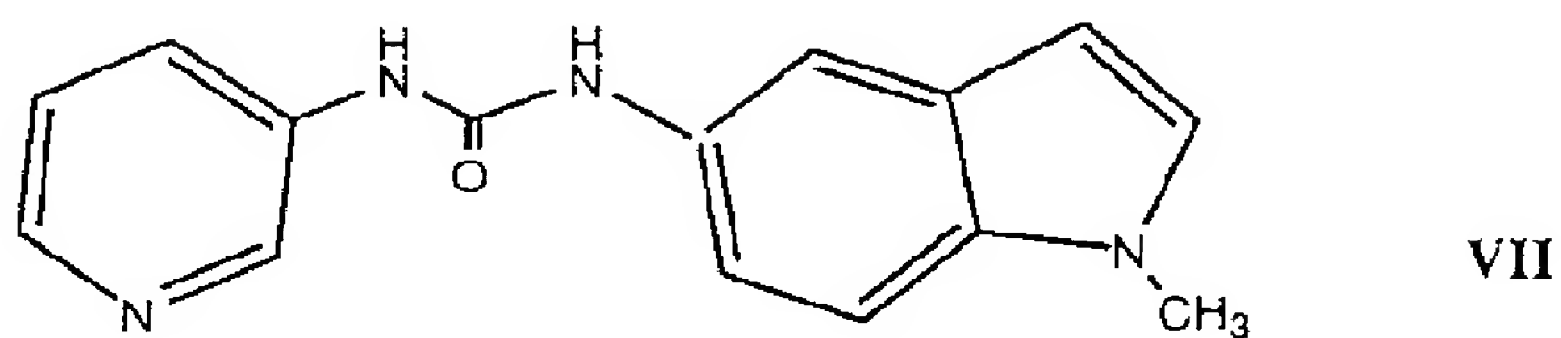
R^{23} は $C_1 - C_3$ アルキルまたはアリルであり；

R^{24} は $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキルまたは $C_1 - C_3$ ジヒドロキシアルキルであり；

R^{25} は水素または CH_3 である]

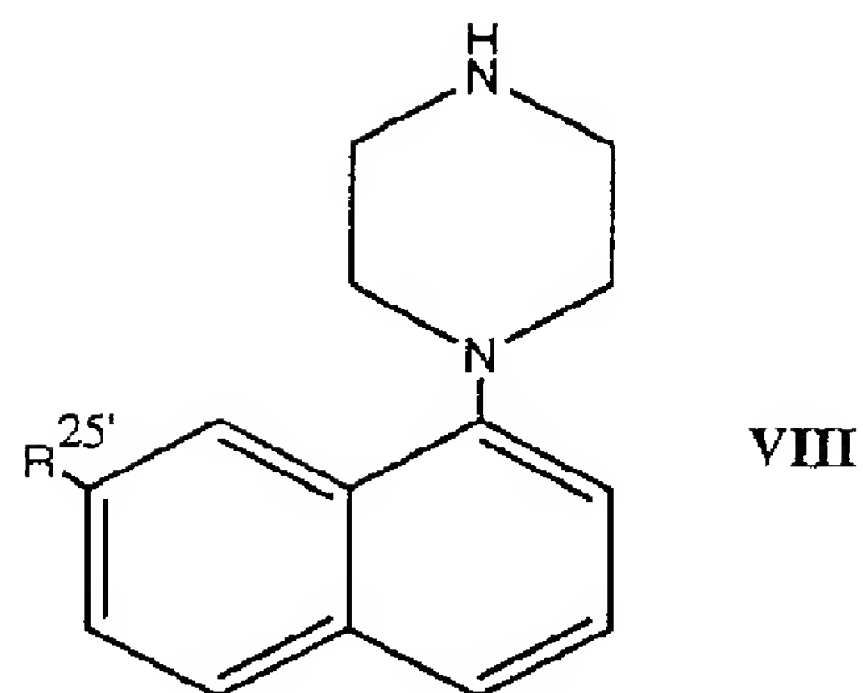
の化合物；

式 (VII) ；



の化合物；

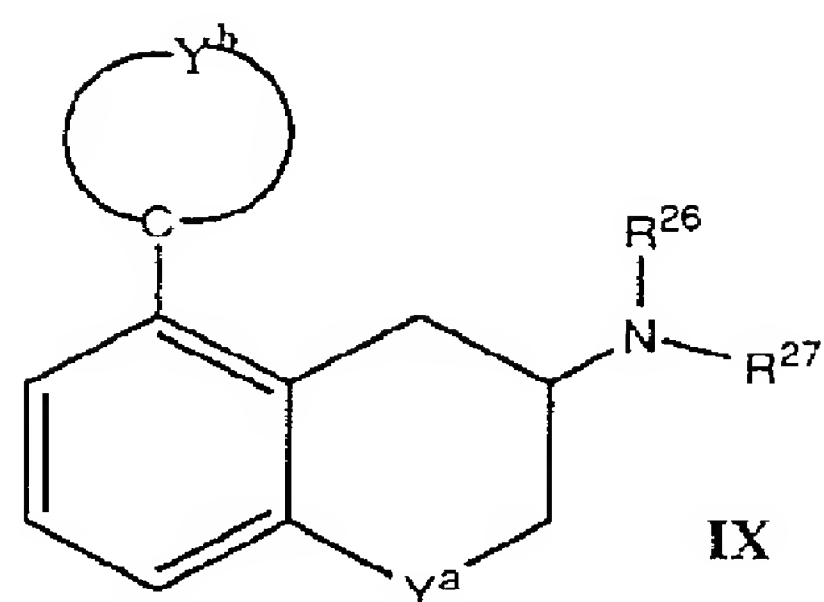
式 (VIII) ；



[式中、 $R^{25'}$ は水素またはメトキシである]

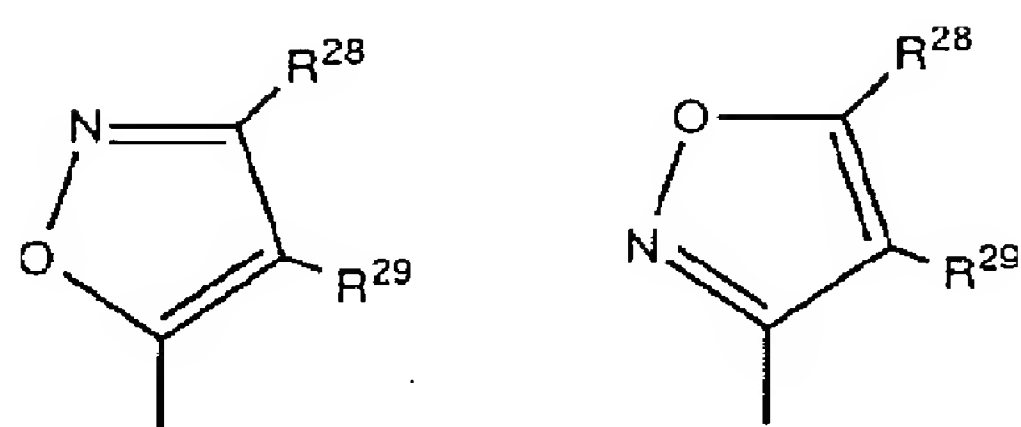
の化合物；

式 (IX)：



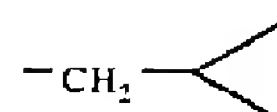
[式中、

Y^b はそれが連結される炭素原子と組み合わせあって、



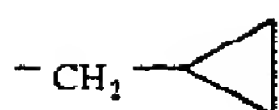
よりなる群から選択される置換または非置換芳香族複素環式5員環を定義し；

R^{26} は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリル、または



であり；

R^{27} は水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリル、



または $(CH_2)_n - X$ ”であり；

n ’は1～5であり；

X ”は場合により置換されていることあるフェニル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、または $C_1 - C_3$ アルキルチオであり；

R^{28} および R^{29} は独立して、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルチオ、ハロ、CN、フェニルであるか；または一緒になって、 $-(CH_2)_p$ ”であり；

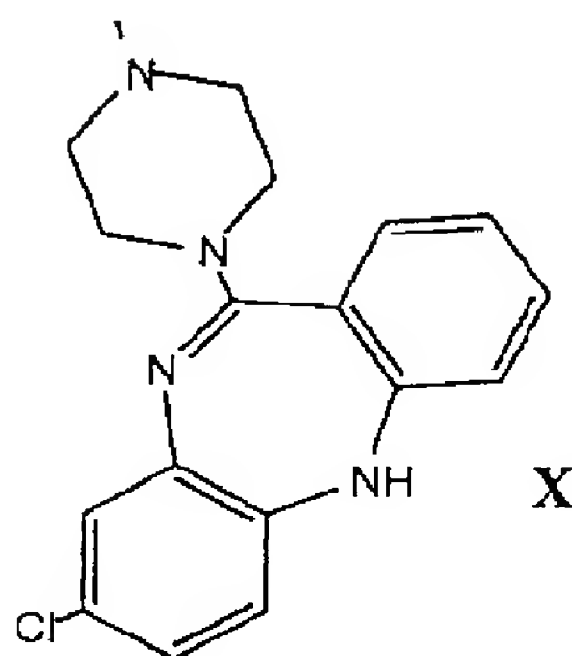
p ”は3～6であり；

Y^a は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_m$ ”であり；

m ”は0、1、または2である]

の化合物；および

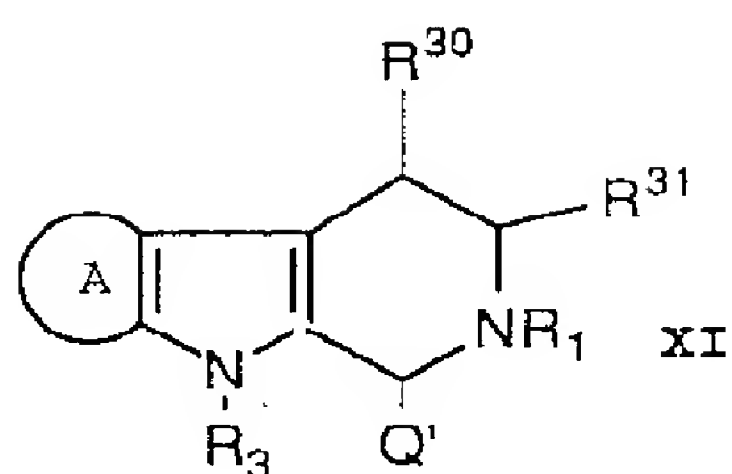
式(X)：



の化合物よりなる群から選択される、アゴニスト、部分的アゴニストまたはアンタゴニストとして5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することからなる方法を提供する。

本発明は、機能不全性または異常5-HT_{2B}受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法であって、

式(XI)：



[式中、

Q'は水素、R₃₄、および(CHR₂)R₄よりなる群から選択され；

R₃₄はスピロ二環式基、置換スピロ二環式基、二環式基または置換二環式基よりなる群から選択され；

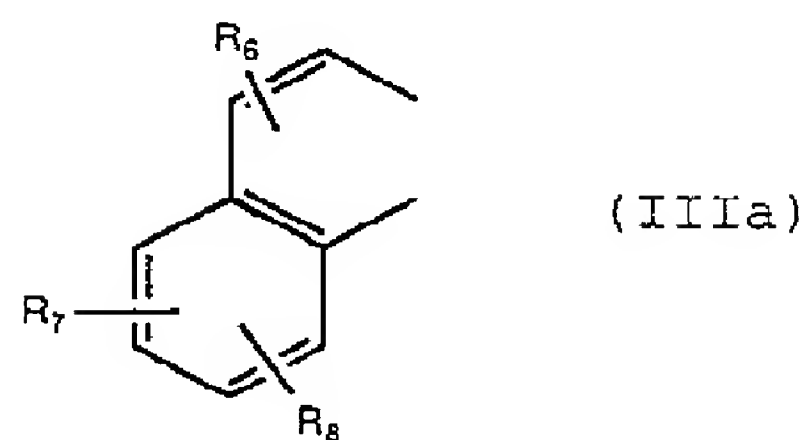
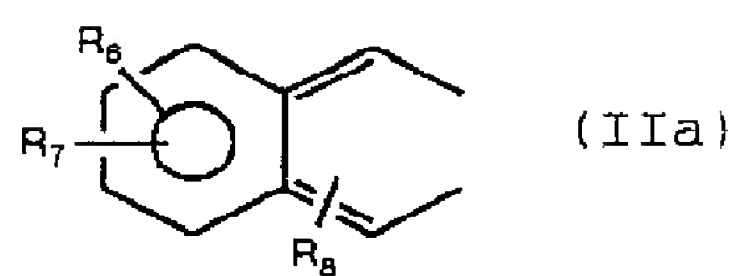
R₁は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁－C₆アルキルであり；

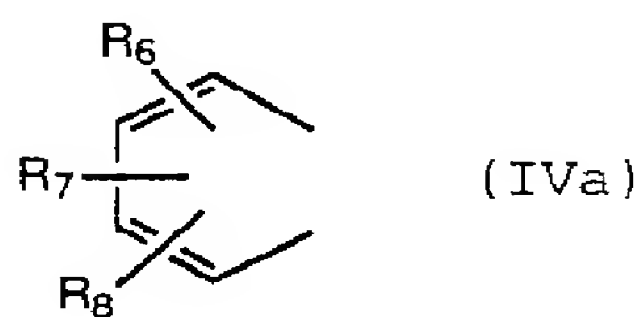
R₃は水素またはC₁－C₃アルキルであり；

R₄はC₅－C₈シクロアルキル、置換C₅－C₈シクロアルキル、C₅－C₈シクロアルケニル、置換C₅－C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

Aは、



、および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する) よりなる群から選択され；

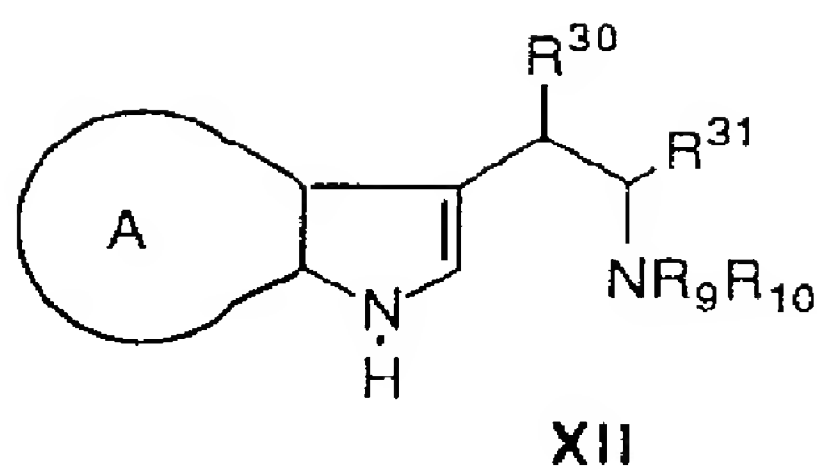
R^{30} および R^{31} は連結して、3～8 員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される]

の化合物よりなる群から選択される、アゴニスト、部分的アゴニストまたはアンタゴニストとして $5-H T_{2B}$ 受容体と相互作用する化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することからなる方法を提供する。

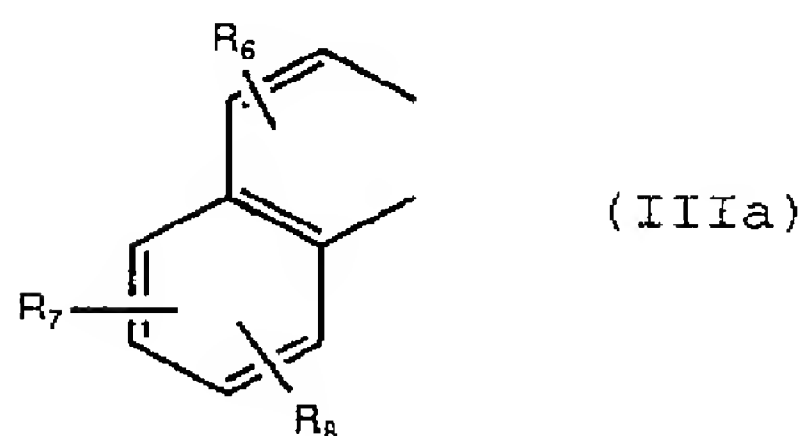
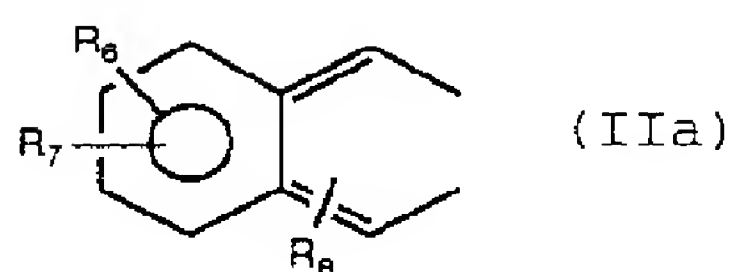
本発明は、機能不全性または異常 $5-H T_{2B}$ 受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するための方法であって、

式 (XII)：

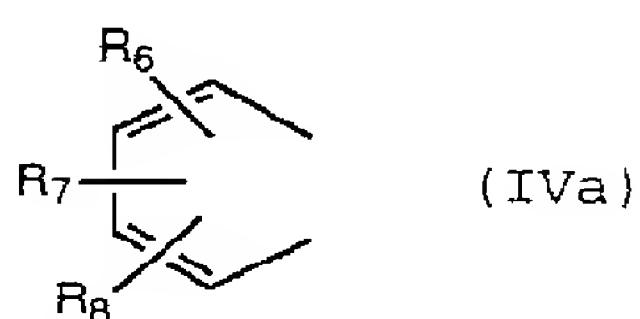


[式中、

A は、



、および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_2-C_6) アルキル、ハロ(C_1-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-

C₈シクロアルケニル-(C₁-C₃)アルキル、およびC₇-C₂₀アリアルアルキルよりなる群から選択され；

R₅は独立して、水素またはC₁-C₄アルキルであり；

R₅'はC₁-C₄アルキルであり；

R₆およびR₇は基Aの炭素原子と一緒にあって、5～8員の炭素環を形成する）よりなる群から選択され；

R₉およびR₁₀は水素、C₁-C₆アルキル、置換C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル-(C₁-C₃)アルキル、C₅-C₈シクロアルケニル-(C₁-C₃)アルキル、C₇-C₂₀アリアルアルキルよりなる群から独立して選択され；

R₁₁はC₁-C₄アルキル、OR₅'、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R³⁰およびR³¹は連結して、3～8員の炭素環を形成するか；または

R³⁰およびR³¹はC₁-C₆アルキルまたはC₂-C₆アルケニルよりなる群から独立して選択される」

の化合物よりなる群から選択される、アゴニスト、部分的アゴニストまたはアンタゴニストとして5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することからなる方法を提供する。

第二に、本発明は、哺乳動物において5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および(X)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}受容体占有(occupying)用量を投与することからなる方法を提供する。

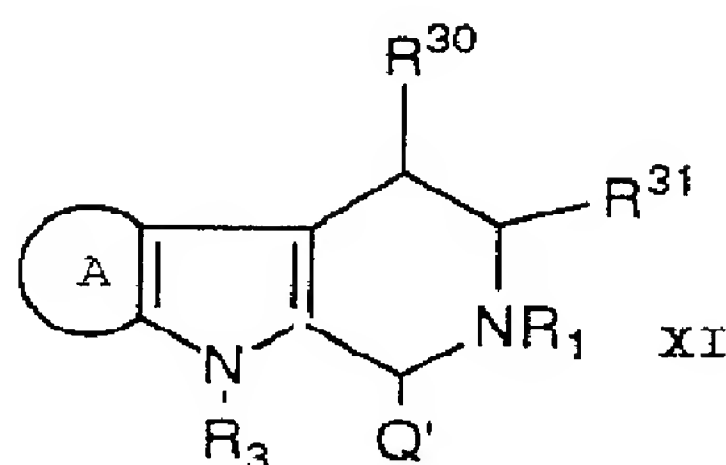
本発明は、哺乳動物において5-HT_{2B}受容体をブロックするための方法であって、上記の式(XI)および(XII)よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の5-HT_{2B}受容体占有用量を投与することからなる方法を提供する。

第三に、本発明は、哺乳動物において5-HT_{2B}受容体と選択的に相互作用するための方法であって、上記の式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、

(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および(X)よりなる群から選択される5-HT_{2B}に選択的な化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与することからなる方法を提供する。

本発明は、哺乳動物において5-HT_{2B}受容体と選択的に相互作用するための方法であって、式(XI)および(XII)よりなる群から選択される5-HT_{2B}に選択的な化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を哺乳動物に投与することからなる方法を提供する。

本発明は、式(XI)：



[式中、

Q'は水素、R₃₄、および(CHR₂)R₄よりなる群から選択され；

R₃₄はスピロ二環式基、置換スピロ二環式基、二環式基または置換二環式基よりなる群から選択され；

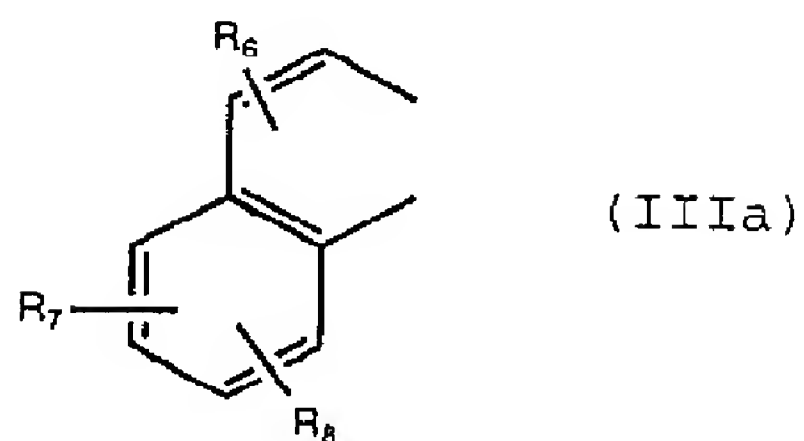
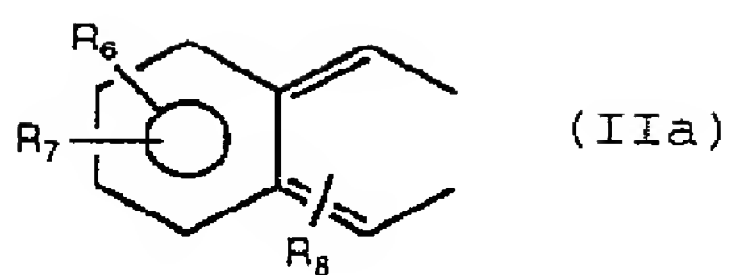
R₁は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁-C₆アルキルであり；

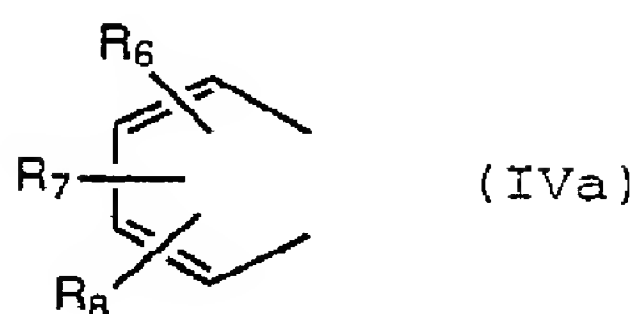
R₃は水素またはC₁-C₃アルキルであり；

R₄はC₅-C₈シクロアルキル、置換C₅-C₈シクロアルキル、C₅-C₈シクロアルケニル、置換C₅-C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり；

Aは、



, および



(式中、

R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ(C_1-C_6) アルキル、ハロ(C_2-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、または OR_5 であり；

m は 1 または 2 であり；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択されるか；または

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する) よりなる群から選択され；

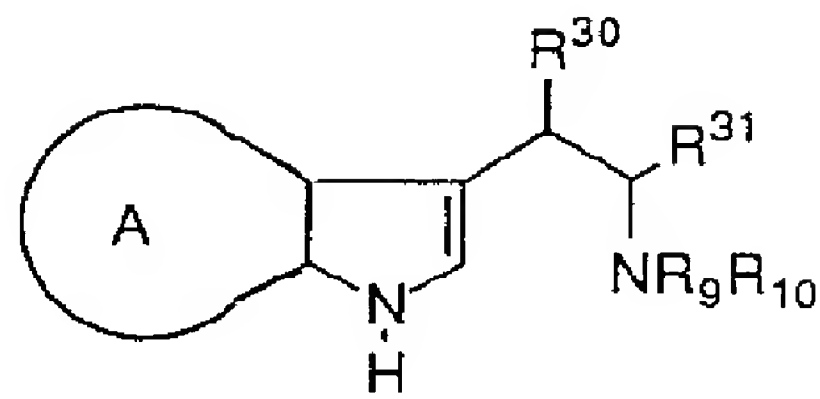
R^{30} および R^{31} は連結して、3～8 員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルおよび C_2-C_6 アルケニルよりなる群から

独立して選択される]

の化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を提供する。

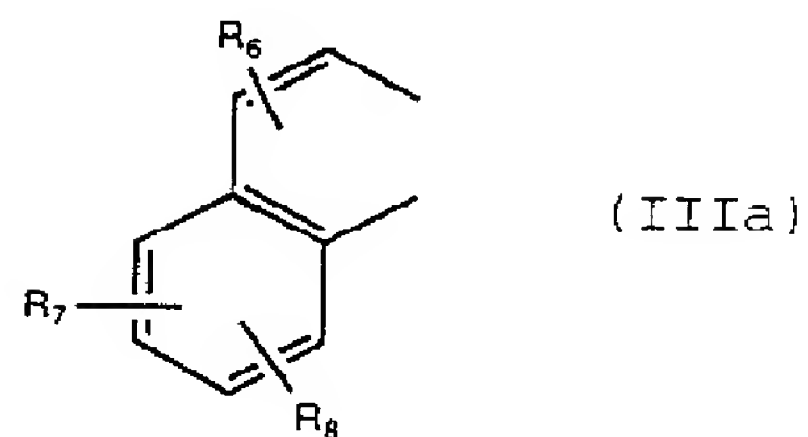
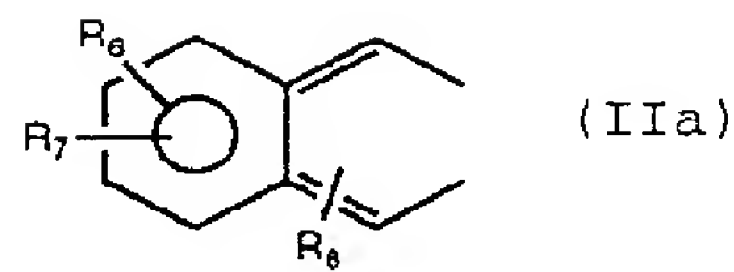
本発明は、式 (XII) :



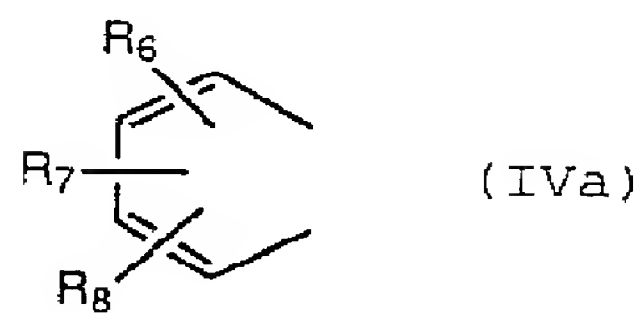
XII

[式中、

A は、



, および



(式中、

R₆ および R₇ は独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、ハ

ロ、ハロ (C₁-C₆)アルキル、ハロ (C₂-C₆)アルケニル、COR₅、C₁-C₁₀アルカノイル、CO₂R₅'、(C₁-C₆アルキル)_mアミノ、NO₂、-SR₅、またはOR₅であり；

m は 1 または 2 であり；

R_8 は水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、ハロ、ハロ (C_2-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 $CO_2 R_5'$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、および C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立して、水素または C_1-C_4 アルキルであり；

R_5' は C_1-C_4 アルキルであり；

R_6 および R_7 は基 A の炭素原子と一緒にあって、5～8 員の炭素環を形成する) よりなる群から選択され；

R_9 および R_{10} は水素、 C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から独立して選択され；

R_{11} は C_1-C_4 アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨード、およびクロロよりなる群から選択され；

R^{30} および R^{31} は連結して、3～8 員の炭素環を形成するか；または

R^{30} および R^{31} は C_1-C_6 アルキルまたは C_2-C_6 アルケニルよりなる群から独立して選択される]

の化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物を提供する。

最後に、本発明は、ヒトにおいてヒト $5-H T_{2B}$ 受容体と相互作用するための方法であって、上記の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および (X) よりなる群から選択される化合物、

または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の $5-H T_{2B}$ ブロック用量をヒトに投与することからなる方法を提供する。

本発明は、ヒトにおいてヒト $5-H T_{2B}$ 受容体と相互作用するための方法であ

って、式 (XI) および (XII) よりなる群から選択される化合物、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物の 5-HT_{2B} ブロック用量を投与することからなる方法を提供する。

本発明のさらなる一態様は、包装用材料および該包装用材料内に含まれる 1 つまたはそれ以上の薬剤を含んでなる製造物品であり、ここで、該薬剤は、5-HT_{2B} 受容体占有 (occupation) を必要とする病態の治療に有効であって、上記の式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、および (X) の化合物よりなる群から選択され、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物であり；また該包装用材料は、該薬剤が 5-HT_{2B} 受容体変調を必要とする病態の治療に使用することができることを示す標識を含んでなる。

本発明の別の態様は、包装用材料および該包装用材料内に含まれる 1 つまたはそれ以上の薬剤を含んでなる製造物品であり、ここで、該薬剤は、5-HT_{2B} 受容体占有を必要とする病態の治療に有効であって、上記の式 (XI) および (XII) の化合物よりなる群から選択され、または薬学上許容され得るそれらの塩もしくは溶媒和物であり；また該包装用材料は、該薬剤が 5-HT_{2B} 受容体変調を必要とする病態の治療に使用することができることを示す標識を含んでなる。

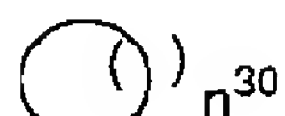
発明の詳細な説明

本明細書中で使用する「治療する」という用語には、指定された肉体的および／または精神的病態の予防、または病態が一度確立された場合には、発症した肉体的および／または精神的病態の回復もしくは除去が含まれる。

本明細書中で使用する「C₁ - C_n アルキル」（ここで、n = 2 ~ 10）という用語は、1 個から指定された数までの炭素原子を有する分枝鎖状または直鎖状のアルキル基を示す。典型的な C₁ - C₆ アルキル基には、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が含まれる。

本明細書中で使用する「R³⁰ および R³¹ は連結して、3 ~ 8 員の炭素環を形成する」という用語は、R³⁰ および R³¹ が C₁ - C₆ アルキルおよび C₂ - C₆ アルケ

ニルよりなる群から独立して選択されるのが最も好ましいことを意味する。このようにして形成された炭素環は、飽和であっても、または不飽和であってもよい。本明細書中で使用する、そのような環は、以下のように図示することができる：



[式中、 n^{30} は、このようにして形成された環における炭素原子の総数を示す]。そのような炭素環は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_2-C_6)アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 CO_2R_5 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 $-SR_5$ 、および OR_5 よりなる群から独立して選択される1-4つの置換基で置換されていてよい。好ましい一態様は、 R^{30} および R^{31} が連結して、 C_3-C_6 員の飽和炭素環を形成する場合である。別の好ましい態様は、 R^{30} および R^{31} が連結して、 C_3-C_5 員の飽和炭素環を形成することである。

R^{30} および R^{31} が連結せず、炭素環を形成しない場合、好ましい態様は、 R^{30} および R^{31} が C_1-C_3 アルキルよりなる群から独立して選択されることである。

本明細書中で使用する「 C_2-C_n アルケニル」(ここで、 $n=3\sim 10$)という用語は、2-10個の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を有するオレフィン系不飽和の分枝鎖状または直鎖状の基を示す。その基は、分枝鎖または直鎖であり得る。そのような基の例には、1-プロペニル、2-プロペニル($-CH_2-CH=CH_2$)、1,3-ブタジエニル($-CH=CHCH=CH_2$)、1-ブテニル($-CH=CHCH_2CH_3$)、ヘキセニル、ペンテニル等が含まれる。

「ハロゲン化物」、「ハロゲン」、および「ハロ」という用語には、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素が含まれる。好ましいハロゲンは塩素である。

「ハロ(C_1-C_6)アルキル」および「ハロ(C_2-C_6)アルケニル」という用語は、1個またはそれ以上の利用できる炭素原子で結合した1個またはそれ以上の独立して選択されるハロ原子を有するアルキルまたはアルケニル置換基を示す。これらの用語には、クロロメチル、ブromoエチル、トリフルオロエチル、トリフ

ルオロメチル、トリフルオロエチレニル、3-ブロモプロピル、3-ブロモ-1-プロペニル、2-ブロモプロピル、2-ブロモ-1-プロペニル、3-クロロブチル、3-クロロ-2-ブテニル、2,3-ジクロロブチル、クロロエチレニル、5-フルオロ-3-ペンテニル、3-クロロ-2-ブロモ-5-ヘキセニル、3-クロロ-2-ブロモブチル、トリクロロメチル、ジクロロエチル、1,4-ジクロロブチル、3-ブロモペンチル、1,3-ジクロロブチル、1,1-ジクロロプロピル等が含まれる。さらに好ましいハロ(C_1-C_6)アルキル基は、トリクロロメチル、トリクロロエチル、およびトリフルオロメチルである。最も好ましいハロ(C_1-C_6)アルキルはトリフルオロメチルである。

「 C_1-C_{10} アルカノイル」という用語は、式 $C(O)(C_1-C_9)$ アルキルの基を示す。典型的な C_1-C_{10} アルカノイル基には、アセチル、プロパノイル、ブタノイル等が含まれる。

「(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ」(ここで、 $m=1\sim 2$)という用語は、モノまたはジアルキルアミノ基のいずれかを示し、ここで、その基のアルキル部分は、直鎖状であっても、または分枝鎖状であってもよい。そのような基の例は、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、2-プロピルアミノ、1-プロピルアミノ、ジ(n -プロピル)アミノ、ジ(iso-プロピル)アミノ、

メチル- n -プロピルアミノ、 t -ブチルアミノ等である。

「 C_3-C_n シクロアルキル」(ここで、 $n=4\sim 8$)という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを示す。

「置換(C_5-C_n)シクロアルキル」という用語は、上記のようなシクロアルキル基を示し、ここで、そのシクロアルキル基は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_2-C_6)アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 CO_2R_5 、(C_1-C_6 アルキル) $_m$ アミノ、 $-SR_5$ 、および OR_5 よりなる群から独立して選択される1~4つの置換基で置換されていてよい。

「 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル」という用語は、末端炭素が

C_3-C_8 シクロアルキル基で置換されている直鎖状のアルキル基を示す。典型的なシクロアルキルアルキル基には、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルメチル、3-シクロペンチルプロピル等が含まれる。

「 C_5-C_8 シクロアルケニル」という用語は、5～8個の炭素原子を有するオレフィン系不飽和環、例えば、フェニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタトリエニル等を示す。

「置換(C_5-C_8)シクロアルケニル」という用語は、上記のようなシクロアルケニル基を示し、ここで、そのシクロアルケニル基は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_2-C_6)アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 C_7-C_{20} アリールアルキル、 $CO_2 R_5$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_n$ アミノ、 $-SR_5$ 、および OR_5 よりなる群から独立して選択される1～4つの置換基で置換されていてよい。

「 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3 アルキル)」という用語は、末端炭素が C_5-C_8 シクロアルケニル基で置換されている直鎖状の C_1-C_3 アルキル基を示す。

「アリール」という用語は、フェニルまたはナフチルを示す。そのアリール基は、置換されていなくてもよく、または C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル-(C_1-C_3)アルキル、フェニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル、置換 C_5-C_8 シクロアルケニル、 C_5-C_8 シクロアルケニル-(C_1-C_3)アルキル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 OR_5 、および C_7-C_{16} アリールアルキルよりなる群から独立して選択される1つまたは2つの置換基を有し得る。その置換基は、アリール環上の、いずれの利用できる位置にあってもよい。

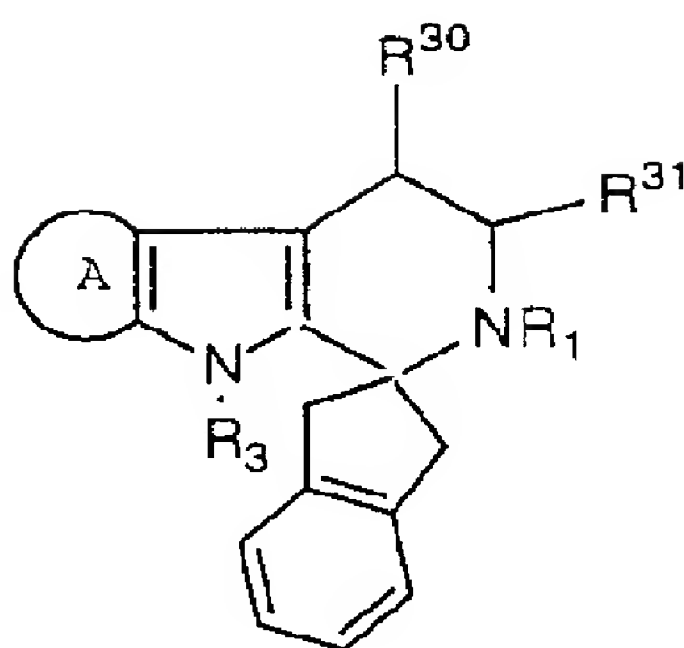
「 C_7-C_{20} アリールアルキル」という用語は、アリール-(C_1-C_{10})アルキル置換基を示し、ここで、そのアルキル基は、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、またはフェニル- α -ブチルといったような直鎖状であるか、または分枝鎖状である。

「二環式基」という用語は、不飽和もしくは飽和の安定な7～12員の橋かけ二環式炭素環または縮合二環式炭素環のいずれかを示す。二環式環は、安定な構造を与える、いずれかの炭素原子で結合することができる。その用語には、これに制限されるものではないが、ナフチル、ジシクロヘキシル、ジシクロヘキセニル等が含まれる。

「不飽和二環式基」という用語は、7～12個の炭素原子からなる安定な二環式環を示す。不飽和二環式環は、安定な構造を与える、いずれかの炭素原子で結合することができる。不飽和二環式環は、以下の「置換二環式基」に関して定義するような1～4つの置換基で置換されていてよい。

「置換二環式基」という一般用語は、二環式環系上の、いずれかの所望の位置で結合した置換基を4つまで有する二環式環系を示す。その二環式置換基は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ(C_1-C_6)アルキル、ハロ(C_2-C_6)アルケニル、 C_2-C_6 アルケニル、 $CO R_5$ 、 C_1-C_{10} アルカノイル、 C_7-C_{20} アリーラルキル、 $CO_2 R_5$ 、(C_1-C_6 アルキル) $_n$ アミノ、 $-SR_5$ 、および OR_5 (ここで、 R_5 は先に定義されている)よりなる群から独立して選択することができる。置換二環式置換基が二環式環系における、いずれかの利用できる炭素原子によって CHR_2 基に結合し得ることを意図する。その用語には、これに制限されるものではないが、2-メチルジシクロヘキシル、3-ヒドロキシジシクロヘキシル、ベンゾシクロヘキシル、ベンゾシクロヘキセニル、2-メトキシベンゾシクロヘキシル、6-クロロベンゾシクロヘキセニル、8-エテニルベンゾシクロヘキシル等といったような化合物が含まれる。

「スピロ-二環式基」および「置換スピロ-二環式基」という用語は、親環の炭素に置換基 Q' で直接結合した(先に定義したような)二環式基または置換二環式基を示す。図示すると、スピロ-二環式基は、以下に示すように結合する。



「ナフチル」という用語は、有機化学で一般に使用されるナフタレン環系置換基を示す。ナフチル置換基は、ナフチル環系における、いずれかの利用できる炭素原子によってCHR₂基に結合することができる。「置換ナフチル」という用語は、ナフチル環系上の、いずれかの所望の位置で結合した置換基を4つまで有するナフチル環系を示す。そのナフチル置換基は、上記の「置換二環式」基から独立して選択することができる。

本明細書中で使用する「フェニル」という用語は、非置換ベンゼン環系を示す。「置換フェニル」という用語は、先に定義した二環式置換基（R₅は先に定義されている）よりなる群から独立して選択される1～3つの置換基を有するベンゼン環系を示す。

「C₁－C₄アルコキシ」という用語は、1～4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ鎖を示す。C₁－C₄アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ等が含まれる。

式（IV）の化合物において、m'が0である場合、アミド窒素原子に結合する環はシクロペンチルであり；mが1である場合、その環はシクロヘキシルであり；m'が2である場合、その環はシクロヘプチルであり；またm'が3である場合、その環はシクロオクチルである。そのシクロアルキル環が置換されているならば、置換基は環上の利用できる位置に存在し得る。

「ピリジニル」という用語は、2－、3－、または4－ピリジニルを示す。「イミダゾリル」という用語は、1－、2－、または4－イミダゾリルを示す。

「alk」という用語は、直鎖状または分枝鎖状のC₁－C₅アルカンから誘導される二価の有機基を示す。そのような基には、これらに制限されるものではない

が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 等が含まれる。

「場合により置換されていることあるフェニル」という用語は、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 アルキルチオ、ハロ、 NO_2 、およびCNよりなる群から選択される1つまたは2つの置換基を含み得るフェニル環を示す。

「 $5-\text{HT}_{2\text{B}}$ 受容体との選択的相互作用」という用語は、 $5-\text{HT}_{2\text{A}}$ または $5-\text{HT}_{2\text{C}}$ 受容体より大きい程度で $5-\text{HT}_{2\text{B}}$ 受容体と相互作用する方法を示す。

「プロトン酸」という用語は、酸性水素を有する酸を示す。好ましいプロトン酸には、水性媒体中の塩酸、ギ酸、過塩素酸、硫酸、およびリン酸が含まれる。最も好ましいプロトン酸は、塩酸、硫酸、およびギ酸である。

「有機溶媒」という用語には、ハロゲン化炭化水素、エーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、およびテトラヒドロフランといったような、炭素を含む溶媒が含まれる。

「かき混ぜる」という用語には、攪拌、遠心分離、混合、および他の同様の方法といったような技術が含まれる。

「非プロトン性溶媒」という用語は、酸性水素を含まない、中程度の誘電率の極性溶媒を示す。一般的な非プロトン性溶媒の例は、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド、スルホラン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、または1,2-ジメトキシエタンである。

「プロトン性溶媒」という用語は、酸素に結合した水素を含む溶媒を示すことから、幾分酸性である。一般的なプロトン性溶媒には、水、メタノール、エタノール、2-プロパノール、および1-ブタノールといったような溶媒が含まれる。

「不活性雰囲気」という用語は、混合物が窒素またはアルゴンといったような

不活性ガスの層で覆われている反応条件を示す。

本明細書中で使用する略語は、特にことわらない限り、それらの許容される意味を有する。例えば、「Me」および「Et」は各々、メチル、エチルを示し、また「t-Bu」は第三級ブチルを示す。「RT」という略語は、特に指示しない限り、室温または周囲条件を示す。

「リガンド」という用語は、指示された受容体が結合する化合物を示す。選択的リガンドとして有用な化合物は、特異的受容体部位を選択的に占有するのに使用することができ、または特異的受容体部位での選択的アゴニストとして作用することができる。

「実質的に純粋な」という用語は、他の可能な立体配置に比べて、少なくとも約90モル%、さらに好ましくは少なくとも約95モル%、また最も好ましくは少なくとも約98モル%の所望の鏡像異性体または立体異性体が存在することを意味しようと意図する。

5-HT_{2B}受容体を変調する際の使用が期待される化合物には、これらに制限されるものではないが、7-ブromo-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-イソプロピル-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、5-クロロ-8-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-クロロ-7-メチル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、5-ジメチルアミノ-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-ニトロ-8-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、7-シクロヘキシル-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-[3-メチル-シクロヘキシル]-8-メチル-1,2,3,

4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-ベンジル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、5-シクロヘキシルメチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピ

リド〔3,4b〕-インドール、6-カルボキシ-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-エトキシ-8-イソプロピル-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジクロロ-4-ナフチルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジメチル-3,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、7,8-ジフルオロ-2(N)-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジブチル-2(N)-シクロプロピルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6,8-ジブロモ-2(N)-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、8-クロロ-2(N)-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、8-フルオロ-4-メチル-2(N)-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-メチルアミン-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、6-クロロメチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4b〕-インドール、7-メトキシ-1-ナフチルピペラジン、1-ナフチルピペラジン、7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-メトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、1-H-ベンズ(G)インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、(8 β)-N-シクロヘキシル-1-イソプロピル-6-n-ブチル-エルゴリン-8-カルボキシアミド、(8 β)-N-シクロヘキシル-N-エチル-1-イソプロピル-6-メチルエルゴリン-8-カルボキシ

アミド、米国特許第4,931,447号に記載されている他の(8 β)-1-アルキル-6-(置換)エルゴリン、米国特許第4,981,859号に記載されている(8 β)-1-アルキル-6-(置換)エルゴリンのシクロアルキルアミド、米国特許第4,563,461号に記載されている化合物、米国特許第4,902,691号に記載されている化合物(ここで、前述の4つの米国特許に記載されている内容は本発明の一部をなす)、1,2-ジメチル-3-エチル-5-(ジメチルアミノ)-インドール、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(イソチアゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)-8-(5-n-プロピル-1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジアリルアミノ-8-(ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジエチルアミノ-8-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジメチルアミノ-8-(1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-シクロプロピルメチルアミノ)-8-(オキサゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-チオ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-n-ブチルアミノ-8-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(5-クロロオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-フェニ

ル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-6-(プロモピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(インドール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、3-(ジ-n-プロピルアミノ)-5-(イソオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、3-(ジ-n-プロピルアミノ)-5-(イソオキサゾール-2-イル)クロマン、5-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、8-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズ[c]イソオキサゾール-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)テトラヒドロナフタレン等が含まれる。

5-HT_{2B}受容体を変調する際の使用に特に好ましい化合物には、7-ブロモ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-イソプロピル-8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピ

リド[3,4b]-インドール、5-クロロ-8-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-クロロ-7-メチル-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、5

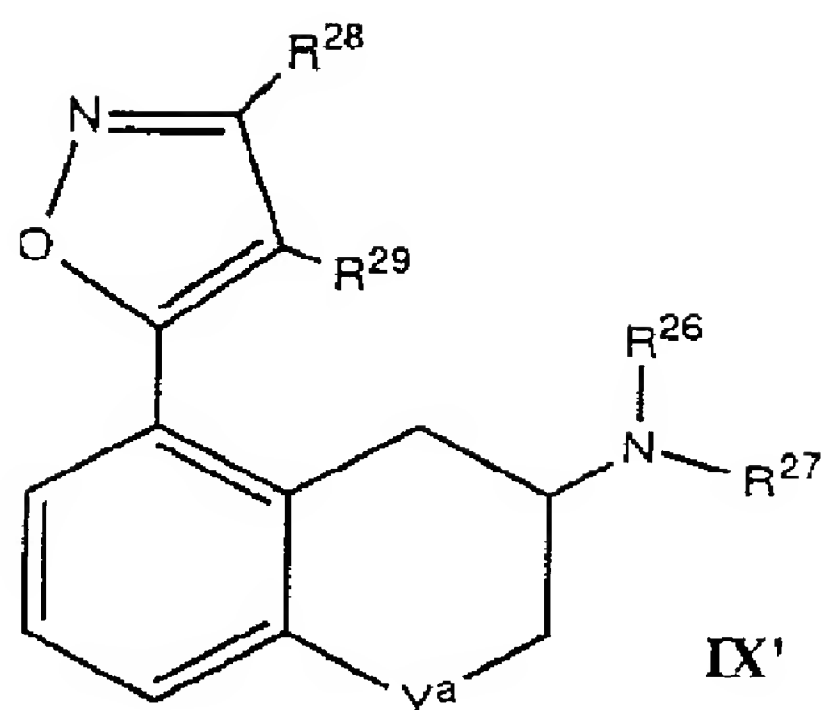
-ジメチルアミノ-8-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリ
 ド[3,4b]-インドール、6-ニトロ-8-ブチル-1,2,3,4-テトラヒド
 ロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、7-シクロヘキシル-8-ヒドロキシ
 -1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-[3-
 メチル-シクロヘキシル]-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピ
 リド[3,4b]-インドール、6-ベンジル-8-フルオロ-1,2,3,4-テト
 ラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、5-シクロヘキシルメチル-8
 -クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、
 6-カルボキシ-8-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,
 4b]-インドール、6-エトキシ-8-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒ
 ドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6,8-ジクロロ-4-ナフチルメ
 チル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6,8
 -ジメチル-3,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,
 4b]-インドール、7,8-ジフルオロ-2(N)-メチル-1,2,3,4-テトラ
 ヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、6,8-ジブチル-2(N)-シク
 ロプロピルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-イン
 ドール、6,8-ジブromo-2(N)-シクロヘキセニルメチル-1,2,3,4-テ
 ラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、8-クロロ-2(N)-ベンジ
 ル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、8-フ
 ルオロ-4-メチル-2(N)-シクロヘキシル-1,2,3,4-テトラヒドロ-
 9H-ピリド[3,4b]-インドール、6-メチルアミン-8-クロロ-3-イソ
 プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール、
 6-クロロメチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3
 ,4b]-インドール、7-メトキシ-1-ナフチルピペラジン、1-ナフチルピ
 ペラジン、7-ブromo-1H-インドール-3-エタンアミン、7-フルオロ-
 1

H-インドール-3-エタンアミン、7-メトキシ-1H-インドール-3-エ
 タンアミン、7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチル-

7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、1-H-ベンズ(G)インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、1,2-ジメチル-3-エチル-5-(ジメチルアミノ)-インドール、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(イソチアゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(イソオキサゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)-8-(5-n-プロピル-1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジアリルアミノ-8-(ピラゾール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジエチルアミノ-8-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(3-メトキシピリド-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ベンジルメチルアミノ-8-(ベンゾフラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-ジメチルアミノ-8-(1,3,5-トリアジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-シクロプロピルメチルアミノ)-8-(オキサゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-エチルアミノ-8-(1,2,3-オキサジアゾール-4-イル)-チオ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-n-ブチルアミノ-8-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(5-クロロオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレ

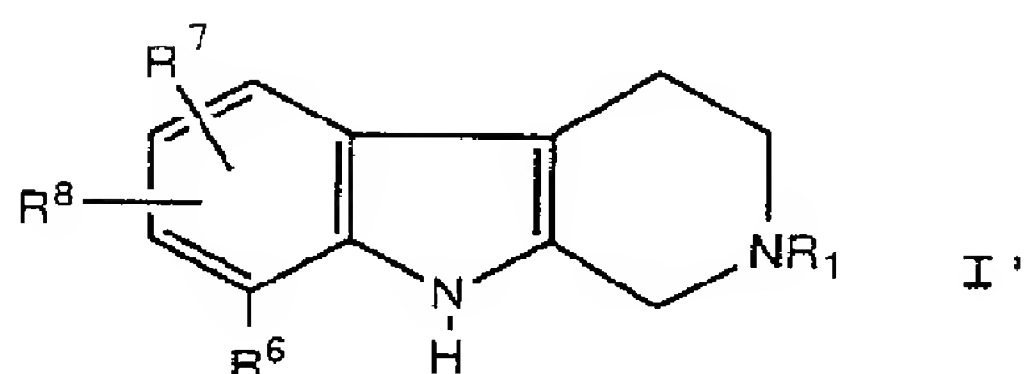
ン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-6-(ブromoピラジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(ベンゾオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-(ジ-n-プロピルアミノ)-8-(インドール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、5-(イソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)クロマン、5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(4-メチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、5-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-3-(ジプロピルアミノ)チオクロマン、8-(4,5,6,7-テトラヒドロベンズ[c]イソオキサゾール-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)テトラヒドロナフタレン、および3-(ジ-n-プロピルアミノ)-5-(イソオキサゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等が含まれる。

式(IX)の好ましい化合物は、以下の構造を有する：



[式中、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、および Y^a は先に定義した通りである]。

Q が水素である場合、式 (I) の好ましい化合物は、以下の構造を有する：



[式中、

R^6 は $C_1 - C_4$ アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、およびクロロよりなる群から選択され；

R_5' は $C_1 - C_4$ アルキルであり；および

R_1 、 R_7 、および R_8 は先に定義した通りである]。

5-HT_{2B} 受容体は、ラットにおける種々の組織および器官で確認されている。ラットにおいて 5-HT_{2B} 受容体が局在する主要な領域には、肺、子宮、膀胱、胃、および結腸が含まれる。さらに、5-HT_{2B} 受容体は、ヒトにおける種々の組織および器官で確認されている。ヒトにおいて 5-HT_{2B} 受容体が局在する重要な領域には、これらに制限されるものではないが、脳および血管が含まれる。

受容体が局在することから考えて、5-HT_{2B} 受容体により媒介され得る生理的病態には、失禁、膀胱機能不全、機能的腸障害、胃空腹障害、ぜん息を含む呼吸障害、子宮内膜症を含む子宮機能不全、線維症、また制限されるものではないが、分娩の誘発のような運動性障害、睡眠障害、病的飢餓並びに肥満を含む摂食

障害、消費性障害、体温調節、性的障害、活動過剰、過剰な攻撃、アルコール中毒、不安、強迫障害、うつ病、精神病、精神分裂病および精神分裂病型障害、パニック障害、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、およびアルツハイマー病、並びに血栓症、高血圧、卒中のような(末梢および／または中枢)血管痙攣、アンギナといったような心臓血管疾患、および他の血管閉塞性疾患が含まれる。さらに、本発明の5-HT_{2B}受容体刺激化合物を用いて、片頭痛を治療することができる。5-HT_{2B}モジュレーターを用いて治療することができる、そのような病態の好ましい例には、心臓血管障害、子宮機能不全、睡眠障害、幻覚誘発活性、精神病、不安、うつ病、体温調節、栄養障害、および低血圧が含まれる。Leonard, B.E., International Clinical Psychopharmacology, 7, 13~21 (1992)。機能的腸障害を治療するための5-HT_{2B}アンタゴニストを使用するのが特に好ましい。

本発明の5-HT_{2B}変調化合物を用いて治療することができる、より具体的なCNS障害の幾つかの例には、これらに制限されるものではないが、以下のものが含まれる：(括弧内の数字は、DSM-III-R分類コードを示す)注意欠損多動障害(314.01)、行為障害(312.20、312.00、312.90)、アルツハイマー型の原発性変性痴呆、老年性発症(290.30、290.20、290.21、290.00)、アルツハイマー型の原発性変性痴呆、若年性発症(290.11、290.12、290.13、290.10)、アルコール禁断症状せん妄(291.00)、アルコール性幻覚症(291.30)、アルコール、アルコール中毒と関係する痴呆(291.20)、大麻、妄想障害(292.11)、コカイン、中毒(305.60)、幻覚薬、気分障害(292.84)、ニコチン、禁断症状(292.00)、フェンシクリジンまたは同様に作用するアリアルシクロヘキシルアミン中毒(305.90)、他の精神活性物質中毒(305.90)、せん妄(293.00)、痴呆(294.10)、器質性妄想障害(293.81)、器質性幻覚症(293.82)、器質性気分障害(293.83)、器質性不安障害(294.80)、器質

性人格障害(310.10)、器質性精神障害(294.80)、精神分裂病、緊張病

性(295.21、295.22、295.23、295.24、295.25、295.20)、精神分裂病、分裂性(295.11、295.12、295.13、295.14、295.15、295.00)、精神分裂病、パラノイド(295.31、295.32、295.33、295.34、295.35、295.00)、精神分裂病、未分化(295.91、295.92、295.93、295.94、295.95、295.00)、精神分裂病、残存性(295.61、295.62、295.63、295.64、295.65、295.60)、妄想(パラノイド)障害(297.10)、精神分裂病型障害(295.40)、分裂情動性障害(295.70)、誘発精神障害(297.30)、双極障害、混合型(296.61、296.62、296.63、296.64、296.65、296.66、296.60)、双極障害、躁病性(296.41、296.42、296.43、296.44、296.45、296.46、296.40)、双極障害、うつ病性(296.51、296.52、296.53、296.54、296.55、296.56、296.50)、重症型うつ病、単発性(296.21、296.22、296.23、296.24、296.25、296.26、296.20)、重症型うつ病、再発性(296.31、296.32、296.33、296.34、296.35、296.36、296.30)、強迫障害(300.30)、外傷後ストレス障害(309.89)、全身性不安障害(300.02)、心気症(300.07)、身体化障害(300.81)、男性勃起障害(302.72)、間欠性爆発性障害(312.34)、衝動調節障害(312.39)、パラノイド(301.00)、分裂病質(301.20)、精神分裂病型(301.22)、反社会的(301.70)、および境界(301.83)。Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Associationにより作成された、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第3版、改訂版、(1980)。

従って、本発明はまた、先に名前を挙げた病態を治療または予防するための方法も提供する。

当業者なら、精神病または精神病性病態が、幻覚、妄想、または現実検討において患者が甚だしい障害を患っていることを示す、ひどく分裂した行動により特

徴付けられることが分かるであろう。従って、抗精神病活性を有する薬物が、種々の重要な精神病性病態を治療するのに有用となり得る。

本明細書中で使用する「機能的腸障害」という用語は、(1) 腹痛および／または(2) 排便障害の症状(急迫、しぶり腹、不十分な便通感、便の形状[軟度]の変化および排便の頻度／タイミングの変化)および／または(3) 鼓脹(膨満)により発現する機能的胃腸障害を示す。「機能的腸障害」という用語には、これに制限されるものではないが、過敏性腸症候群、運動過剰、イクラシア(ichlasia)、緊張亢進性下部食道括約筋、タキガストリア(tachygastria)、便秘、過敏性腸症候群と関係する運動過剰が含まれる。

機能的腸障害は、検出可能な構造異常のない異常腸機能により特徴付けられる。異常腸機能には、下痢、便秘、ムコレア(mucorrhea)、およびS状結腸部分全体にわたる疼痛または不快感が含まれる。そのような障害は、心理的要因およびストレスの多い生活環境により影響を及ぼされる。

機能的腸障害、過敏性腸症候群(IBS)は、最も一般的に患う胃腸障害の1つである。胃腸科にかかっている患者の20%～50%がIBSを患っている。IBSの症状は、その他は、見たところ健康そうな人々の約14%に発生する。IBSは、疾患ではないが、同様の症状を発現する多くの病態からなる症候群でもあることから、複雑な病態である。

機能的腸障害に対する現在の治療法は、ほんの一部の患者しか治療できない薬物に限られている。例えば、抗コリン作動性薬物は痙性を軽減することから、腹痛を幾分和らげる。ヒスタミンH₂受容体アンタゴニストは胃酸分泌を抑えて、消化不良症状を幾分和らげる。大部分の機能的腸障害症状を和らげる治療物質は、現在のところ得られていない。

機能的腸障害という用語には、過敏性腸症候群、イクラシア、緊張亢進性下部食道括約筋、タキガストリア、過敏性腸症候群と関係する運動過剰、および便秘といったような病態が含まれる。

本明細書中に記載する化合物は、広範囲にわたる種々の無機および有機酸と共に酸付加塩を形成し得る。使用することができる典型的な酸には、硫酸、塩酸、

臭化水素酸、リン酸、次リン酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、クエン酸、酢酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、ケイ皮酸、安息香酸、アスコルビン酸、マンデル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、馬尿酸等が含まれる。薬学上許容され得る酸付加塩が5-HT_{2B}受容体に関連する病態の治療に特に好ましい。

幾つかの化合物が、5-HT_{2B}受容体の変調に関する病態を治療する際の使用に好ましい。表にして挙げる以下の本発明の態様および化合物特性を独立して組み合わせ、本発明の種々の好ましい化合物および態様とすることができる。本発明の態様の以下の一覧表は、決して本発明の範囲を何ら制限しようと意図するものではない。

A) R₁は水素である。

B) R₂は水素またはメチルである。

C) R₃は水素またはメチルである。

D) R₄はC₅-C₈シクロアルケニルまたは置換C₅-C₈シクロアルケニル、二環式基または置換二環式基であり、ここで、その置換基は水素、C₁-C₆アルキル、NO₂、ハロ、ハロ(C₁-C₆)アルキル、C₂-C₆アルケニル、COR₅、(C₁-C₆アルキル)_nアミノ、-SR₅、およびOR₅よりなる群から選択される。

E) Aは式(III)の基である。

F) Aは式(IV)〔式中、R₆およびR₇はC₁-C₆アルキルまたはハロであり、およびR₈は水素、C₁-C₅アルキル、ハロ、C₅-C₈シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニルである〕の基である。

G) 5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物は5-HT_{2B}受容体アンタゴニストである。

H) 5-HT_{2B}受容体と相互作用する化合物は5-HT_{2B}受容体部分アゴニストである。

I) R₄は置換C₅-C₈シクロアルケニルであり、ここで、その置換基は水素、

N O₂、ハロ、(C₁ - C₆アルキル)_mアミノ、およびOR₅よりなる群から選択される。

J) Aは式(IV) [式中、R₆は水素であり、R₇およびR₈はハロおよびC₁ - C₄アルキルよりなる群から独立して選択される]の基である。

K) R₄はナフチルまたは置換ナフチルであり、ここで、そのナフチル置換基は(C₁ - C₆アルキル)_mアミノおよびOR₅よりなる群から選択される。

L) Y^aはCH₂であり、R²⁶およびR²⁷は各々、C₂ - C₃アルキルであり、およびR²⁸およびR²⁹は各々、水素である。

M) 式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)の化合物。

N) 式(II)、(III)、および(VIII)の化合物。

O) 式(VI)、(VIII)、(IX)、(XI)、および(XII)の化合物。

P) 式(X)の化合物。

Q) R₆がメチルであり、R₂がメチルであり、およびR₄が置換アルケニル(ここで、そのアルケニル基はフェニルであって、各々メトキシである2つの置換基が存在する)である化合物。

R) 5-HT_{2B}変調病態が機能的腸障害である。

S) 機能的腸障害が過敏性腸症候群である。

T) 5-HT_{2B}変調病態が精神病である。

U) 5-HT_{2B}に選択的な化合物は、それが5-HT_{2A}受容体に対して有するより、5-HT_{2B}受容体に対してより大きい親和性を有する。

V) 5-HT_{2B}に選択的な化合物は、それが5-HT_{2C}受容体に対して有するより、5-HT_{2B}受容体に対してより大きい親和性を有する。

W) 5-HT_{2B}変調病態が尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、および呼吸障害よりなる群から選択される。

X) 化合物を単位投薬量形態で投与する。

Y) 化合物が尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、呼吸障害、および機能的腸障害よりなる群から選択される病態を治療するのに有用であることを述べる製造物品上の標識。

Z) 1つまたはそれ以上の薬学上許容され得る賦形剤および5-HT_{2B}受容体変調化合物を含んでなる医薬品製剤。

Z 1) R₄が芳香族である化合物。

Z 2) R₄が芳香族二環式基である化合物。

Z 3) 式(VII)の化合物。

式(II)の幾つかの化合物は、5-HT_{2B}受容体を変調するのに有用である。本発明の範囲内の式(II)の幾つかの化合物が、その使用に好ましい。表にして挙げる以下の本発明の態様および化合物特性を独立して組み合わせて、本発明の種々の好ましい化合物および態様とすることができる。本発明の態様の以下の一覧表は、決して本発明の範囲を何ら制限しようと意図するものではない。

A) R₉およびR₁₀は各々、水素である。

B) R₁₁はC₁-C₃アルキルである。

C) R₁₁はクロロ、フルオロ、またはブロモである。

D) R₁₁は-OCH₃である。

E) R₈はC₁-C₄アルキルである。

F) R₈はメチルである。

G) 式(I)および／または(II)の化合物を1つまたはそれ以上用いて、5-HT_{2B}受容体を結合するための方法。

H) 機能的腸障害を治療するために、1つまたはそれ以上の式(I)および／または(II)の化合物を使用する方法。

I) 尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、および呼吸障害よりなる群から選択される病態を治療するために、5-HT_{2B}受容体の刺激に有用である1つまたはそれ以上の式(I)および／または(II)の化合物を使用する方法。

J) 過敏性腸症候群を治療するために、1つまたはそれ以上の式(I)および／または(II)の化合物を使用するための方法。

K) 式(I)または(II)の化合物および1つまたはそれ以上の薬学上許容され得る賦形剤を含んでなる医薬品製剤。

本発明の化合物は、 $5-HT_2$ 受容体を変調またはブロックするのに有用である。本発明の式 (XI) および (XII) の化合物の幾つかが、その使用に好ましい。表にして挙げる以下の本発明の態様および化合物特性を独立して選択するか、または組み合わせて、本発明の種々の好ましい化合物および態様とすることができる。本発明の態様の以下の一覧表は、決して本発明の範囲を何ら制限しようとする意図するものではない。

A) R_1 は水素である。

B) R_2 は水素またはメチルである。

C) R_3 は水素またはメチルである。

D) R_4 は C_5-C_8 シクロアルケニルまたは置換 C_5-C_8 シクロアルケニルであり、ここで、その置換基は水素、 C_1-C_6 アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 COR_5 、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})_n$ アミノ、 $-SR_5$ 、および OR_5 よりなる群から選択される。

E) A は式 (III) の基である。

F) A は式 (IV) [式中、 R_6 および R_7 は C_1-C_6 アルキルまたはハロであり、および R_8 は水素、 C_1-C_5 アルキル、ハロ、 C_5-C_8 シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニルである] の基である。

G) R_2 は水素である。

H) R_3 は水素である。

I) R_4 は置換 C_5-C_8 シクロアルケニルであり、ここで、その置換基は水素、 NO_2 、ハロ、 $(C_1-C_6 \text{ アルキル})_n$ アミノ、および OR_5 よりなる群から選択される。

J) A は式 (IV) [式中、 R_6 は水素であり、 R_7 および R_8 はハロおよび C_1-C_4 アルキルよりなる群から独立して選択される] の基である。

K) Q' は $(CHR_2)R_4$ である。

L) R^{30} および R^{31} は連結して、3～6 員の炭素環を形成する。

M) R^{30} および R^{31} は連結して、3～5 員の炭素環を形成する。

N) R^{30} および R^{31} は各々、メチルである。

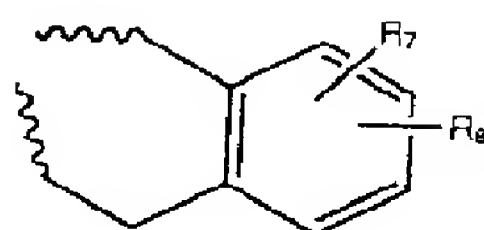
O) R_4 はナフチルである。

P) R_4 は、7～12個の炭素原子および0、1、2、または5つの二重結合を有する、場合により置換されていることある二環式炭化水素環系である。

Q) R_4 は6～10個の炭素原子からなる不飽和二環式環系である。

R) Q' は二環式基または置換二環式基である。

S) R_{34} は



である。

T) R_{34} は、場合により置換されていることある二環式環置換基である。

U) R_9 および R_{10} は各々、水素である。

V) R_9 は C_1-C_6 アルキル、置換 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル- (C_1-C_3) アルキル、 C_5-C_8 シクロアルケニル- (C_1-C_3) アルキル、 C_7-C_{20} アリールアルキルよりなる群から選択される。

W) R_4 は芳香族である。

X) R_{34} はスピロ-二環式基または置換スピロ-二環式基である。

Y) Q' は水素である。

より好ましい群は、以下の特徴を有する：

A-C、EまたはF、I、L、N、P、R、およびW。

最も好ましい化合物群は、以下の特徴を有する：

A、G-J、M、およびQ。

選択的 $5-H T_{2B}$ リガンドとしての使用に好ましい化合物群は、以下の特徴を有する：

A-D、EまたはJ、M、およびO。

選択的 $5-H T_{2B}$ リガンドとしての使用に最も好ましい化合物群は、以下の特徴を有する：

A、G-J、M、およびO。

式(XI)および(XII)の化合物が、5-HT_{2B}受容体を変調するのに特に有用である。本発明の範囲内の幾つかの化合物が、その使用に好ましい。表にして挙げる以下の本発明の態様および化合物特性を独立して選択するか、または組み合わせて、本発明の種々の好ましい化合物および態様とすることができる。本発明の態様の以下の一覧表は、決して本発明の範囲を何ら制限しようと意図するものではない。

A) R₉およびR₁₀は各々、水素である。

B) R₁₁はC₁-C₃アルキルである。

C) R₁₁はクロロ、フルオロ、またはブromoである。

D) R₁₁は-OCH₃である。

E) R³⁰およびR³¹は連結して、3~8員の炭素環を形成する。

F) R³⁰およびR³¹は連結して、3~6員の炭素環を形成する。

G) 上記の好ましい特性を有する化合物。

H) 式(XI)および/または(XII)の化合物を1つまたはそれ以上用いて、5-HT_{2B}受容体を結合するための方法。

I) 機能的腸障害を治療するために、1つまたはそれ以上の式(XI)および/または(XII)の化合物を使用する方法。

J) 機能的腸障害を治療するために、5-HT_{2B}受容体の変調に有用である1つまたはそれ以上の式(XI)および/または(XII)の化合物を使用する方法。

K) 過敏性腸症候群を治療するために、1つまたはそれ以上の式(XI)および/または(XII)の化合物を使用するための方法。

L) 式(XI)または(XII)の化合物および1つまたはそれ以上の薬学上許容され得る賦形剤を含んでなる医薬品製剤。

式(XI)の化合物の例には、これらに制限されるものではないが、10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]

キノリン、8-クロロ-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、6-(2,4-ジメトキシベンジル)-10-メチ

ル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]
 キノリン、7-フルオロ-6-(2,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-
 2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノ
 リン、8-メトキシ-6-(2,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-2,3
 ,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、
 7-ニトロ-6-(3,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-2,3,4,4a,
 5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、5-(2,
 4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オク
 タヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、7-ブロモ-5-(2,4-ジメ
 トキシベンジル)-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ
 -1H-インドロ[2,3-c]キノリン、6-エトキシ-5-(3,4-ジメトキシ
 ベンジル)-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H
 -インドロ[2,3-c]キノリン、7-ニトロ-6-(3,4-ジメトキシベンジル
)-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,10c-オクタヒドロ-1H-インド
 ロ[2,3-c]キノリン、7-(3,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-2,
 3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン
 、7-ニトロ-6-(3,4-ジエトキシベンジル)-10-メチル-2,3,4,4
 a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、6-メ
 チル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-10-メチル-2,3,
 4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、
 7-(1,1-ジメチルエチル)-5-(1-ナフタレニル-1-エチル)-1,2,
 3,4,4a,5,6,10c-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩、7-メチルオキシ
 -1-(2-メチルアミノナフタレニル)-1-エチル)-1,2,3,4,4a,5,6
 ,10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]ピリド[3,4-b]インドール(Z)2-
 ブテン二酸塩、6-(1,1-ジメチルエチル)-1-(1-(3-ジエチルアミノ
 ナフタレニル)-1-エチル)-1,2,3,4,4a,5,6,10c-オクタヒドロシ
 ク

ロペンタ[a]ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩、および6-メチル-5-[(4

ージメチルアミノナフタレニル)メチル]ー1,2,3,4,4a,5,6,10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩が含まれる。

式(XII)の化合物の例には、これらに制限されるものではないが、3-(2-アミン-シクロペンチル)-6,7-ジメチルインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-5-メチル-7-ブromoインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-6-メチル-クロロインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-6-ブromo-7-メチルインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-ベンズ(G)インドール、3-(2-アミン-シクロヘキシル)-5-メチル-7-クロロインドール、3-(2-アミン-シクロヘキシル)-7-クロロインドール、3-(2-アミン-シクロプロピル)-7-メトキシインドール、3-(2-アミン-シクロヘプチル)-7-フルオロインドール、3-(2-アミン-シクロヘキシル)-7-ブromoインドール、3-(2-アミン-シクロプロピル)-6-メチル-7-ブromoインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-5-フルオロ-7-メトキシインドール、3-(2-アミン-シクロペンチル)-5-ニトロ-7-クロロインドール、3-(2-アミン-シクロオクチル)-2-エチル-7-フルオロインドール、および3-(2-アミン-シクロヘプチル)-2-メチル-7-フルオロインドールが含まれる。

5-HT_{2B}受容体をブロックするのに有用である化合物は、ラセミ混合物、さらにはまた、実質的には純粋な式(I)~(XII)の化合物の立体異性体を意図する。「鏡像異性体」という用語は、有機化学で一般に使用されるように、偏光面を回転させる化合物を示すために本明細書中で使用する。従って、「-の鏡像異性体」は、平面偏光を左に回転させ、また式(I)~(XII)の左旋性化合物を意図する。+および-の鏡像異性体は、周知の古典的分割技術を用いて単離することができる。そのような方法を記載している特に有用な文献の1つは、JACQUESら、ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (John Wiley and Sons 1981)である。適当な分割方法には、直接結晶化、エンタインメント、および光学活性溶媒による結晶化が含まれる。Chrissey, L.A., Heterocycles, 267, 30 (1990)。好まし

い分割方法は、光学活性酸を用いての結晶化、または実施例46に記載するA. I. Meyersの方法を用いてのキラル合成による結晶化である。Loewe, M. F. ら、Tetrahedron Letters、3291、26 (1985)、Meyers, A. I. ら、J. Am. Chem. Soc.、4778、110 (1988)。好ましい光学活性酸には、ショウノウスルホン酸および酒石酸の誘導体が含まれる。

本発明は、RおよびSの立体配置の両方を包含する。「R」および「S」という用語は、有機化学で一般に使用されるように、キラル中心の特異的立体配置を示すために本明細書中で使用する。R. T. Morrison並びにR. N. Boyd、Organic Chemistry、138～139頁(第4版、Allyn & Bacon, Inc., Boston) およびOrchinら、The Vocabulary of Organic Chemistry、126頁 (John Wiley and Sons, Inc.) を参照。

例えば、本発明には、これに制限されるものではないが、(–)-(S)-7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、(–)-(S)-5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール、(–)-(S)-5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、および(–)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールといったような化合物の使用が含まれる。本発明にはまた、これに制限されるものではないが、(+)-(S)-7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、(+)-(S)-5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール、(+)-(S)-5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、(–)-(R)-7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピ

リド〔3,4-b〕インドール、(-)-(R)-5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、(-)-(R)-5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、および(-)-(R)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、(+)-(R)-7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、(+)-(R)-5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、(+)-(R)-5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド〔3,4-b〕インドール、および(+)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド〔3,4-b〕インドールの使用も含まれる。

5-HT_{2B}受容体との相互作用に有用である化合物は、適当な溶媒と共に水和物および溶媒和物を形成することが知られている。溶媒和物形の製造に好ましい溶媒には、水、アルコール、テトラヒドロフラン、DMF、およびDMSOが含まれる。好ましいアルコールは、メタノールおよびエタノールである。他の適当な溶媒は、溶媒分子の大きさに基づいて選択することができる。小さな溶媒分子は、対応する溶媒和物形成を促進するのに好ましい。溶媒和物および水和物は一般的に、再結晶化中に、または塩形成中に形成される。溶媒和物に関する、有用な引用文献の1つは、Sykes, Peter、A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry、6、56、(1986、John Wiley & Sons、New York)である。本明細書中で使用する「溶媒和物」という用語には、一水和物および二水和物といったような水和物形が含まれる。

5-HT_{2B}受容体との相互作用に有用である化合物の幾つかは、当業界で知られているか、または慣例の合成プロセスにより容易に得られる。例えば、式(II

I) の化合物は、Semonskyら、英国特許番号第816,273号(1959年7月8日)、米国特許番号第2,736,728号および同第2,774,763号(これらの米国特許に記載されている内容は本発明の一部をなす)に教示されている方法を用いて製造することができる。式(IV)の化合物は、米国特許番号第4,981,859号および同第4,931,447号(これらの米国特許に記載されている内容は本発明の一部をなす)に記載されているようにして製造することができる。式(V)の化合物を製造するためのプロセスは、米国特許番号第4,902,691号(この米国特許に記載されている内容は本発明の一部をなす)に記載されている。式(VI)の化合物を製造するためのプロセスは、米国特許番号第4,563,461号(この米国特許に記載されている内容は本発明の一部をなす)に記載されている。式(VII)の化合物は、Forbes, I.T., J. Med. Chem., 36: 1104-1107 (1993)に記載されているようにして製造することができる。式(VIII)の化合物は、当業界で知られており、また購入するか、または公認の方法により製造することができる。当業者は、式(IX)の化合物を製造するためのプロセスを欧州特許出願公開において入手できる。その欧州特許公開番号は、0498590 A1(1992年8月12日; Bulliten 92/33)であって、米国の当業者は、英語で容易に入手できる。式(X)の化合物は、当業界で知られており、また公認の方法により製造することができる。

本発明の化合物は、当業界で理解されている化学的プロセスを用いて製造することができる; しかし、本発明の式(I)の化合物を製造するための最も好ましい方法は、反応式(V)のプロセスを利用する。式(II)の化合物を製造するための最も好ましい方法は、以下の反応式(II)で説明する一般的な方法を用いることである。式(II) [式中、 R_9 、 R_{12} 、および/または R_{10} は水素ではない] の化合物は、対応するトリプタミンの還元的アルキル化および直接アルキル化といったような、容認された化学的方法を用いて製造することができる。

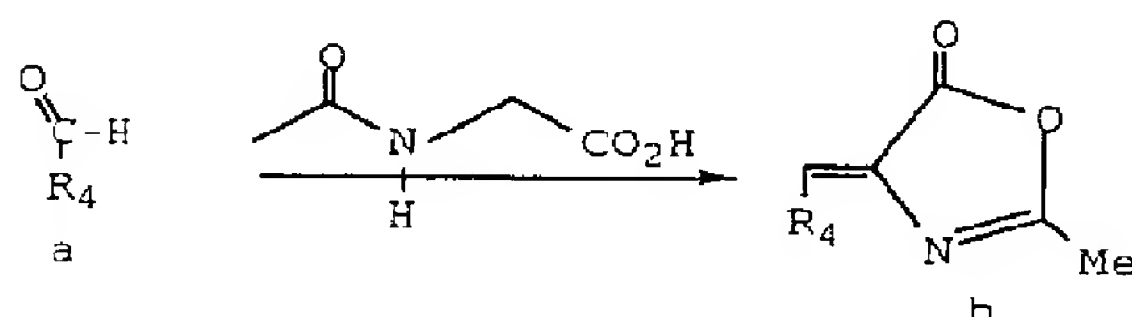
式(I) [式中、Qは水素である] の化合物は、式(i)のグリオキシル酸化合物を式(h)のアミンと接触させることにより製造することができる。このピクテースペングラー型の反応が、通例、適用可能であり、望ましい収率を与え、

また安定な中間体を生成する。さらに、その反応の生成物は一般的に、所望の塩として直接単離することができる。

本発明の化合物に対する出発物質として使用することができる式 (a) の化合物は、業者から購入するか、または周知の化学的技術を用いて製造することができる。本発明の化合物に対する出発物質として有用である式 (b) の化合物は、反応式 (I) に示すようにして製造することができる。R₄基は、本明細書中で先に定義した通りである。

以下のパラグラフでは、本発明の化合物を製造するためのプロセスをより詳細に論ずる。

反応式 (I)



反応式 (I) における化合物 (a) は、所望の生成物により、置換されていて、または置換されていなくてもよい。出発物質であるアザラクトン (b) の製造に必要な式 (a) の化合物の大部分は市販されている。さらに置換された式 (a) の化合物は、一般的な化学的方法を用いて製造することができる。Furniss, B. S. ら、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (John Wiley, New York, N.Y., 1989)、特に 989～993 頁を参照。

通例、反応式 (I) の反応は、化合物 (a) の溶液、すなわち無水酢酸中のアセチルグリシンおよび酢酸ナトリウムを製造することにより開始される。その反応は、一般的には、約 90℃～約 110℃まで約 2～15 時間加熱する。その反応混合物をほぼ室温まで冷却して、不活性条件下に約 0～10 時間攪拌する。反応時間は、R₄基上の置換の程度および所望される反応の完了により異なる。

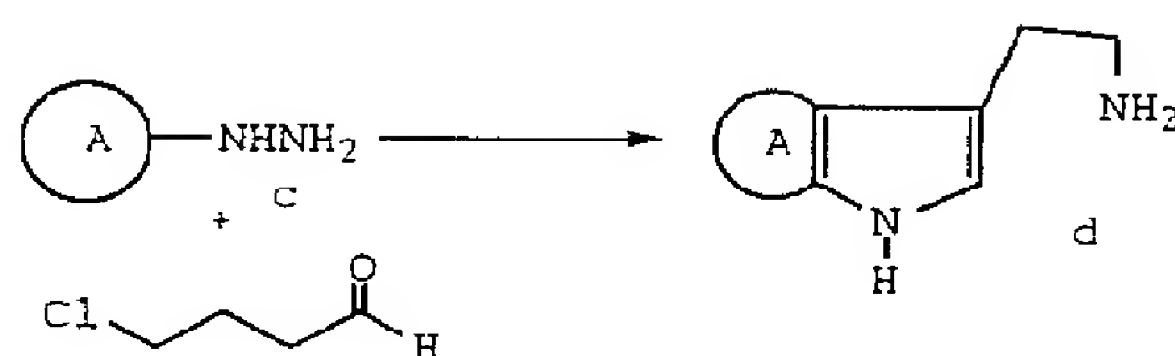
反応が完了したら、その混合物を攪拌しながら氷上に注ぐ。アザラクトン (b)

を過剰のような標準的な単離技術により単離して、また減圧下に乾燥することが

できる。

反応式 (II) における化合物 (d) は、式 (I) の化合物に対する出発物質として使用される。これらの化合物は市販されているか、またはトリプタミンに適用される周知のフィッシャーのインドール合成を用いて製造することができる。そのフィッシャーの合成は、反応式 (II) で示される。「A」は先に定義した通りである。

反応式 (II)



反応式 (II) において使用するクロロブタナール化合物は、塩化クロロブチリルの水素化によって製造することができる。その水素化は、Pd/C のような触媒の使用により促進することができる。他のハロブタナール化合物が、反応式 (II) のプロセスに適当であり得る。反応式 (II) における出発化合物 (c) は、購入するか、または既知の方法を用いて製造することができる。March, J., Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 3 (John Wiley & Sons, New York, 1985)、特に 1163 頁を参照。

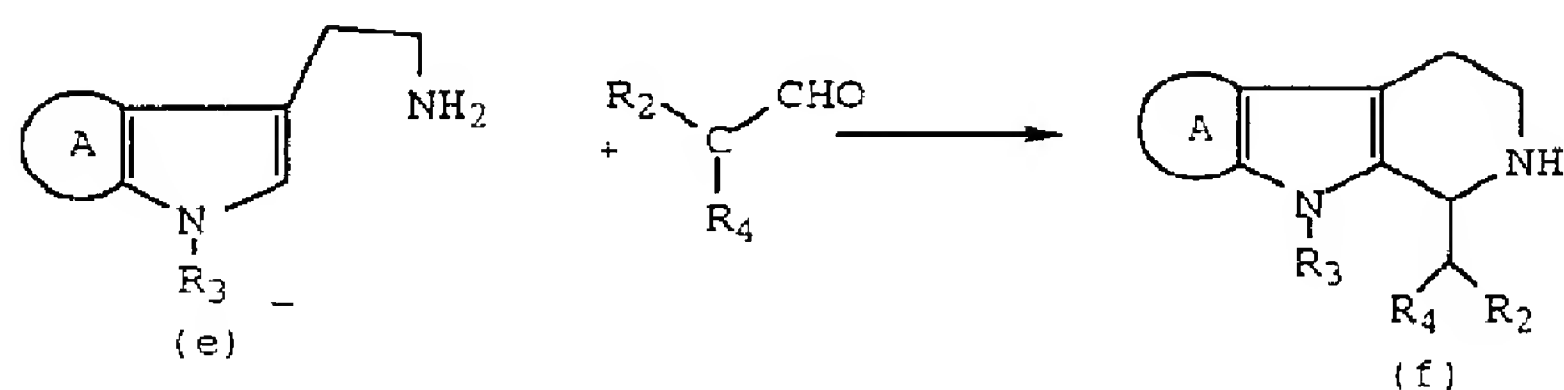
フィッシャーの合成は、一般的には、炭酸ナトリウムのような適当な飽和塩基をクロロホルムのような有機溶媒中のヒドラジン塩の攪拌懸濁液に加えることにより開始される。ヒドラジン塩酸塩が、特に好ましいヒドラジン塩の 1 つである。所望のヒドラジン遊離塩基を有機相で抽出する。その油状物質をアルコールおよび水の溶液に入れて、酢酸ナトリウムのような適当な塩基で処理する。ハロブタナールを加えて、管を窒素のような不活性ガスでパージする。その結果得られた混合物を約 90℃～110℃まで加熱した油浴に入れる。その混合物は、約 17

～19 時間加熱したほうがよい。その混合物を室温まで冷却して、減圧下に濃縮

する。残留物をクロロホルム／メタノールおよび水性炭酸ナトリウムのような、適当な有機相と塩基性水相との間で分配する。その有機相を濃縮して、その結果得られた化合物(d)は、フラッシュクロマトグラフィーのような標準的な方法により精製することができる。クロマトグラフィーを用いるなら、生成物を含む画分を合わせて、濃縮するのがよい。その油状物質を、約1%のアルコールを含むジエチルエーテルのような適当な溶媒に溶解する。好ましいアルコールはメタノールである。その混合物を無水HClガスのような無水酸ガスで処理して、所望の化合物(d)の対応する酸付加塩を生成することができる。

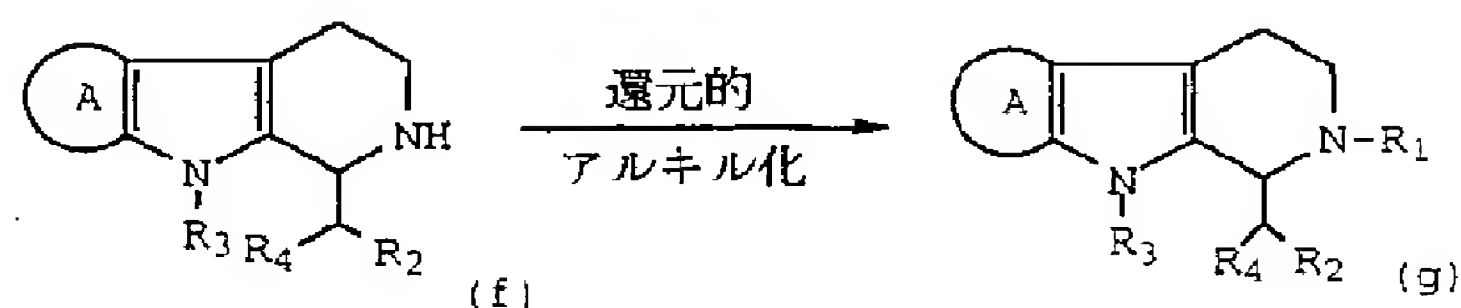
式(I)の化合物を製造するための方法の1つは、反応式(III)で示されるようなピクテースペングラー反応を用いる。置換基は先に定義した通りである。

反応式(III)



通例、反応式(III)の反応は、エタノールまたはメタノールといったような適当な溶媒中、化合物(e)を、所望の生成物に応じて選択されたアルデヒドと約1～50時間反応させることにより行われる。必要ならば、その反応物を還流してよい。沈澱した反応生成物を濾過のような一般的な単離方法により集めた後、再結晶化により精製することができる。R¹置換基を有する化合物が望ましいなら、その反応に還元的アルキル化を続けるのがよい。その還元的アルキル化は、反応式(IV)で示される。

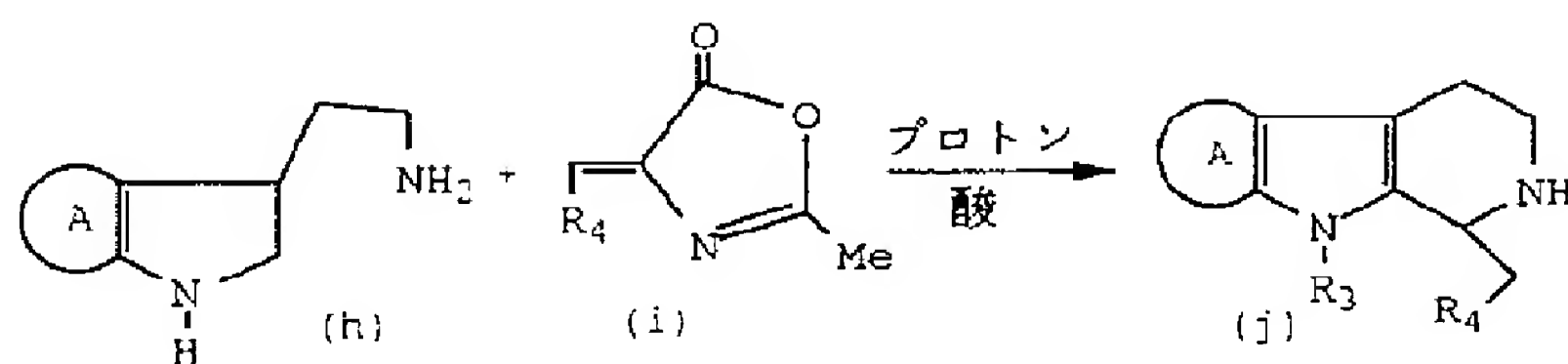
反応式(IV)



プロトン酸およびアルデヒドの溶液を、一般的には、化合物 (f) の水溶液に加える。最も好ましいプロトン酸はギ酸である。最も好ましいアルデヒドはホルムアルデヒドである。当業者なら、その還元的アルキル化を促進するための他の適当な試薬を容易に選択することができる。その結果得られた溶液を約 4 ～ 80 時間還流する。還流後、その溶液は、炭酸カリウムのような適当な塩基を用いて塩基性としたほうがよい。次いで、所望の生成物をクロロホルムのような適当な有機相で抽出することができる。生成物を乾燥し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィーのような既知の方法により精製することができる。

幾つかの式 (I) [式中、 R_2 は水素である] の化合物を製造するための好ましい方法は、反応式 (V) で示されるような上記のピクテースペングラー反応を変更して利用する。置換基は先に定義した通りである。

反応式 (V)



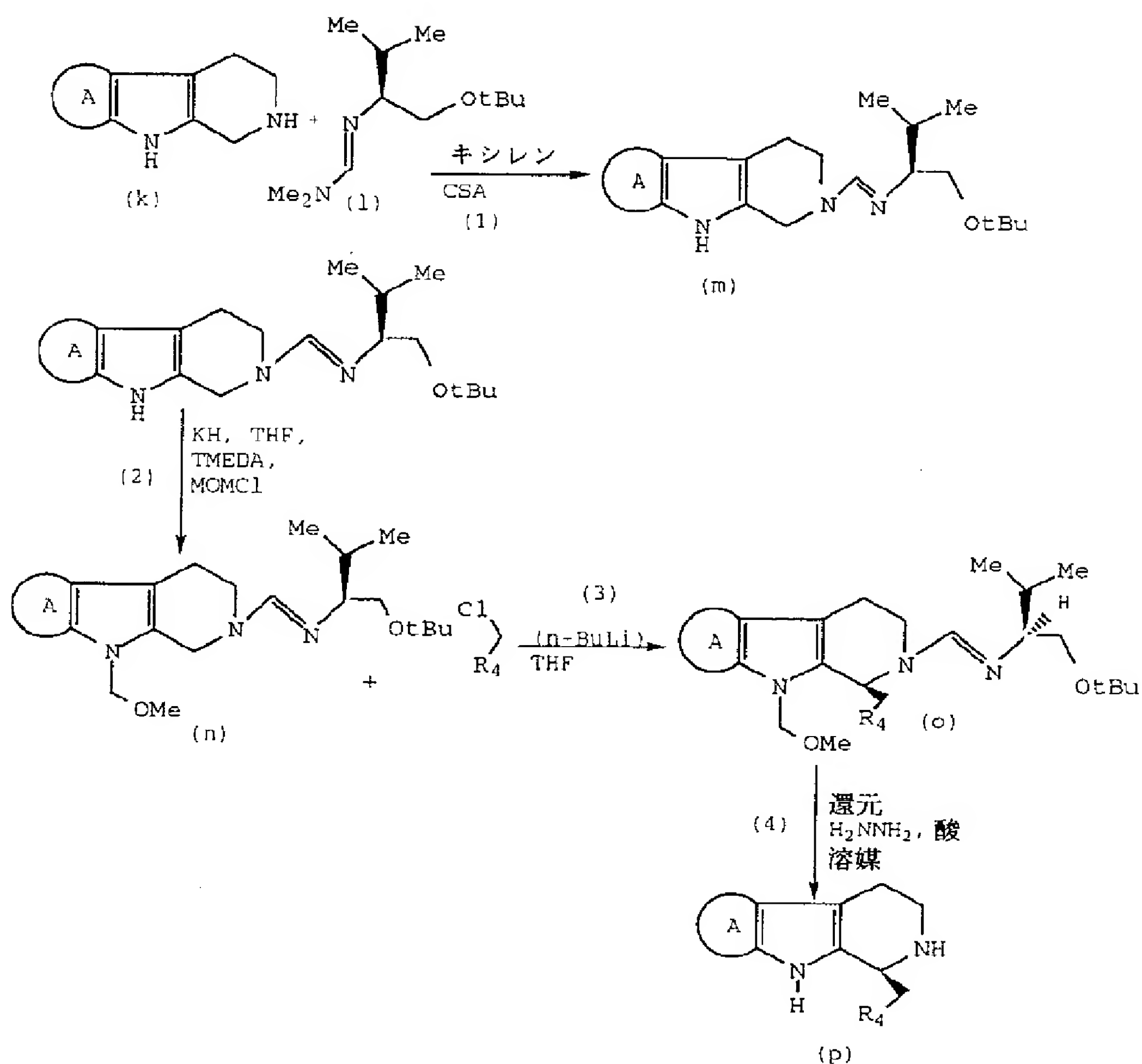
化合物 (h) および化合物 (i) を適当なプロトン酸水溶液中で接触させる。1 位に水素を有する化合物が望ましいなら、グリオキシル酸を (i) の代わりに使用するのがよい。この工程は、不活性条件下に完了するのがよい。化合物 (h) および化合物 (i) を大気条件または不活性条件下に約 20 ～ 約 30 時間還流するのがよい。好ましいプロトン酸には、硫酸および塩酸が含まれる。最も好まし

い酸溶液は 1 N HCl である。直接単離が有効でないならば、その反応混合物を炭酸カリウムのような適当な塩基で中和した後、クロロホルムのような有機相で抽出するのがよい。溶媒を除去した後、シリカゲルクロマトグラフィーのようなクロマトグラフ単離、または他の一般的な単離技術により、生成物を単離することができる。一般的には、生成物を酸付加塩として単離する。適当な塩の形は、

先に論じている。

上述のように、本発明の化合物は、分割された鏡像異性体として存在し得る。単一の(-)鏡像異性体は、以下の反応式(VI)で示すA. I. Meyersの化学的分割方法により製造することができる。(+)鏡像異性体は、先に記載した既知の分割技術を用いて製造することができる。置換基は全て先に定義した通りである。

反応式 (VI)



反応式(VI)において、CSAはショウノウスルホン酸を示す。既知の方法を用いて、ブチルホルマジン(1)をアミノ酸であるバリンから製造する。他のホルマジン化合物もまた働く。工程1において、化合物(k)およびブチルホルマジン(1)の溶液を約70~80時間還流する。還流反応の生成物はフラッシュ

クロマトグラフィーのような標準的な単離方法により精製することができる。単離した油状物質は、さらに精製することなく使用することができる。

工程1において製造した化合物(m)をテトラヒドロフラン(THF)中の水素化カリウム(KH)の懸濁液に加えるのがよい。工程2で示したように、その溶液にテトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)、次いで、クロロメチルメチルエ

ーテル(MOMCl)を加える。その混合物を約1時間攪拌する。その混合物は、水で処理した後、ジエチルエーテルのような適当な有機物と水との間で分配することができる。生成物を有機相で抽出し、炭酸カリウムで乾燥して、濃縮すべきである。その結果得られた油状物質は、さらに精製することなく後の工程で使用する

ことができる。

工程3において、攪拌し、冷却した(約 -76°C ～ -80°C)無水THF中のホルマジンの溶液に、 $n\text{-BuLi}$ を徐々に滴加する。その溶液を約1時間攪拌した後、無水THF中のクロロ化合物を加える。その溶液をその温度でさらに約4～5時間攪拌する。その混合物を室温まで約4～14時間冷却する。湿らせたTHFを加えて、その溶液を濃縮する。残留物をクロロホルムのような適当な有機溶媒に溶解して、水で洗浄する。有機相を炭酸ナトリウムのような適当な乾燥剤で乾燥し、濃縮して、所望の生成物の精製を促進する。その生成物は、フラッシュクロマトグラフィーにより単離して、濃縮するのがよい。その結果得られた油状物質は、さらに精製することなく後の工程で使用する

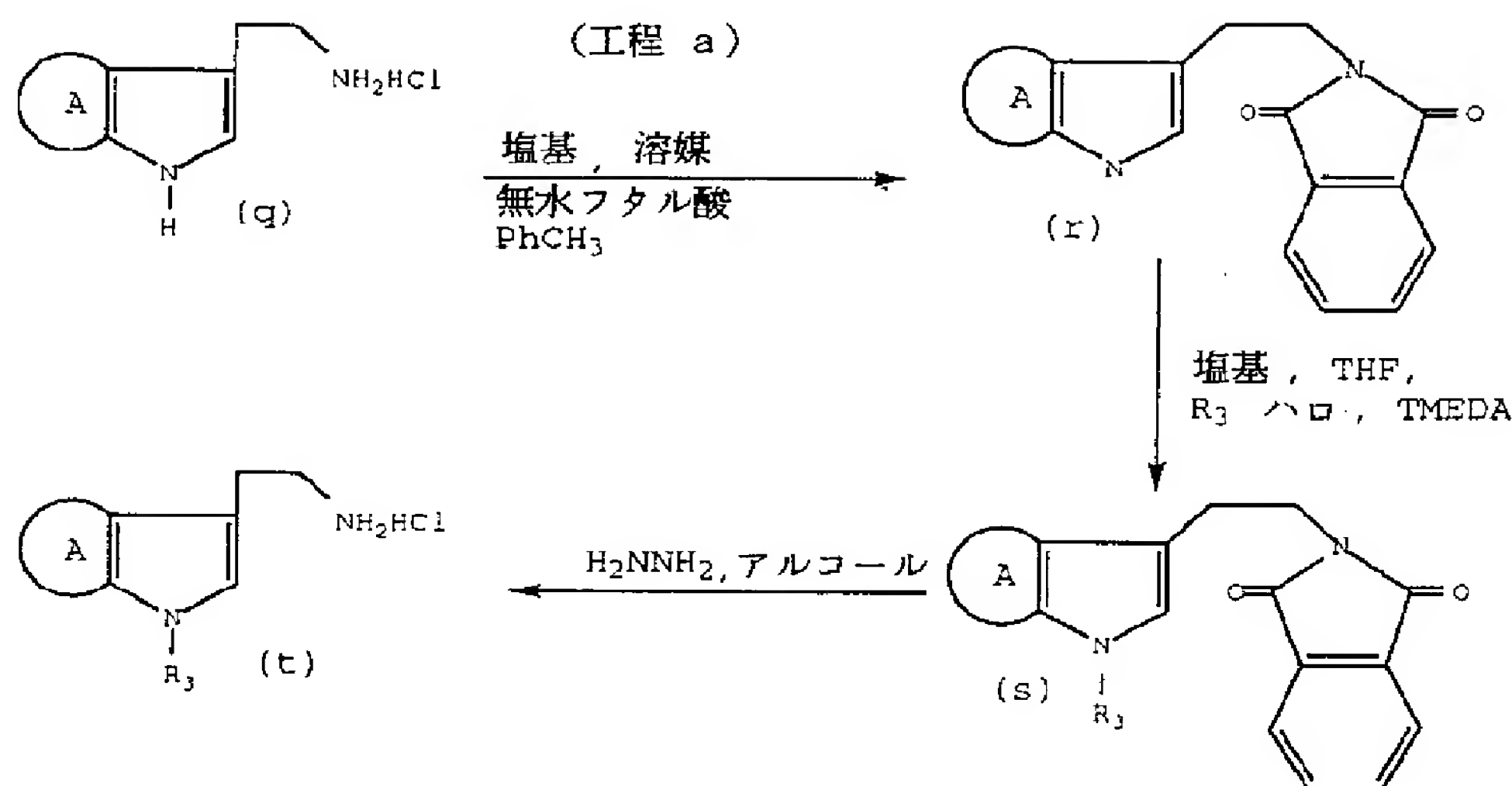
ことができる。

工程4で示した脱保護反応は、還元温度(約 0°C)で開始される。水、酢酸、およびヒドラジン水和物を化合物(o)に加える。反応温度を約 -10°C ～ -20°C まで約60～120時間下げる。その混合物を室温まで温めて、濃縮する。生成物をクロロホルムのような適当な有機相に溶解して、水で洗浄する。有機相を炭酸ナトリウムのような適当な乾燥剤で乾燥し、濃縮して、粘性の油状物質を得る。その油状物質をジエチルエーテルのような適当な溶媒に溶解し、適当な有機酸または無機酸で処理して、所望の酸付加塩を得る。一般的な化学的方法により、その塩を単離して、精製することができる。

所望の生成物が R_3 の位置にアルキル基を有するならば、反応式(VII)で示す

反応を使用するのがよい。

反応式 (VII)



反応式 (VII) において、炭酸ナトリウムのような適当な飽和塩基溶液を化合物 (q) に加える。先の反応式 (II) の方法により、所望の化合物 (q) の塩を製造することができる。その混合物をほぼ室温で約 1 時間攪拌する。相を分離して、水相をクロロホルムのような適当な有機溶媒で抽出する。有機相を硫酸ナトリウムのような適当な乾燥剤で乾燥して、濃縮する。残留物をトルエンのような適当な溶媒に溶解して、無水フタル酸で処理する。その溶液を共沸乾燥しながら約 12 ～ 20 時間還流する。その溶液を冷却し、濃縮し、再結晶化して、化合物 (r) を得る。

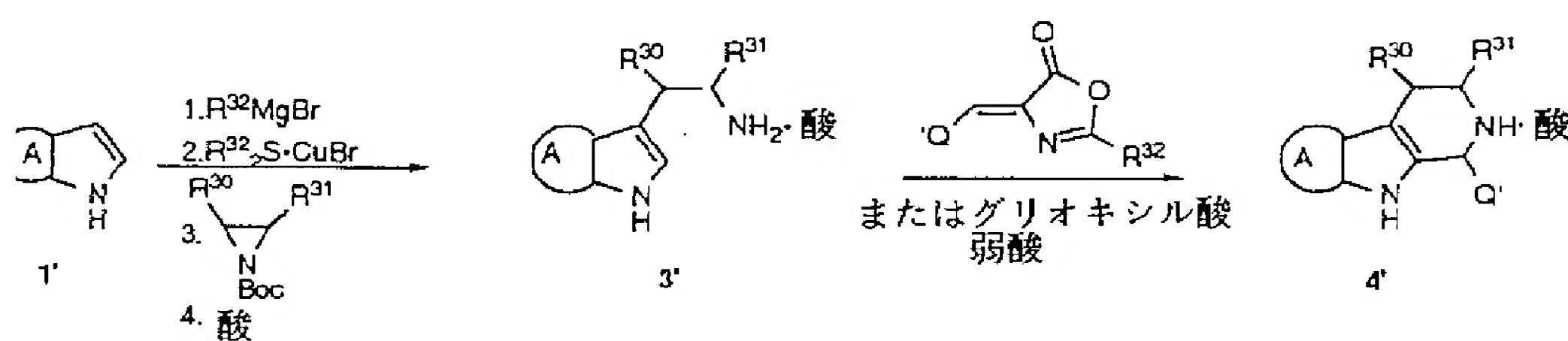
次の工程において、化合物 (r) を THF 中で混合する。その化合物 (r) の溶液に、冷却した (約 0°C)、無水 THF 中の水素化カリウムのような適当な塩基の懸濁液を徐々に加える。塩基を加えた後、その混合物を約 1 時間攪拌する。テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) を加えた後、ヨウ化メチル (MeI) のようなハロアルキルを加える。約 1 時間後、水を加えることにより、その反応をクエンチした後、ジエチルエーテルのような適当な有機相で抽出する。有機相を硫酸マグネシウムのような適当な乾燥剤で乾燥して、濃縮する。

濃縮した化合物 (s) の溶液を次の工程で直接使用することができる。それを

メタノールのような適当な溶媒と接触させて、ヒドラジンで処理する。その混合物を約2時間還流する。その混合物を室温まで冷却して、HClのような濃酸で処理する。次いで、その混合物をアルコールで処理して、約12～20時間還流する。好ましいアルコールには、メタノール、エタノール、およびブタノールが含まれる。室温まで冷却した後、その混合物を適当な有機相と水相との間で分配する。適当な組み合わせの1つは、クロロホルムおよび濃炭酸ナトリウム溶液である。水相をさらに抽出し、有機相を合わせ、乾燥して、濃縮するのがよい。生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、濃縮し、転換して、所望の塩を得ることができる。その結果得られた化合物(Ⅲ)を反応式(III)または反応式(V)において使用して、所望の式(I)の化合物を製造することができる。

上記の方法を用いて、式(XI)および(XII)の化合物を製造することができる。しかし、式(XI)および(XII)の化合物を製造するための好ましい方法を反応式(VIII)で説明する。

反応式(VIII)

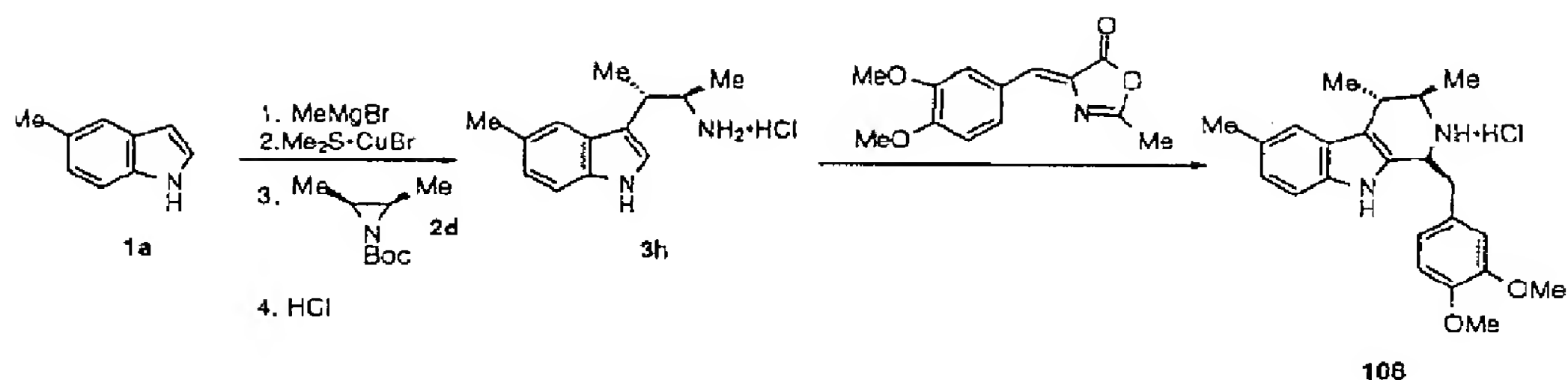


[式中、

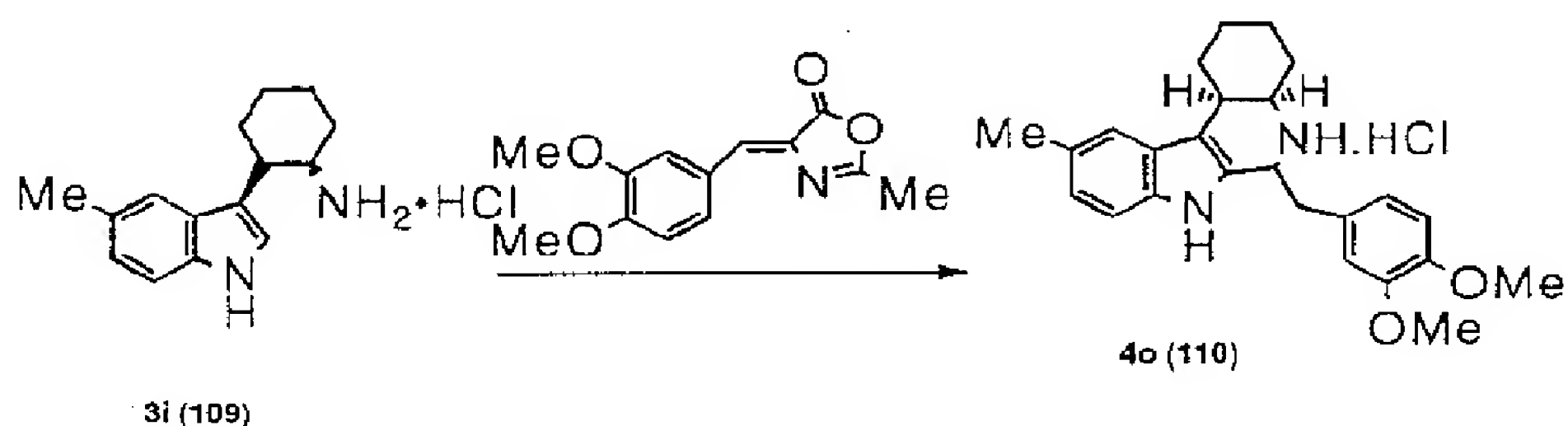
R^{32} は $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；

Aおよび Q' は先に定義されている]。

さらに、実施例108の化合物は、以下の反応式で説明するようにして製造することができる。



同様に、実施例 109 の化合物は、以下の反応式で説明するようにして製造することができる。



以下の実施例は、式 (I)、(II)、(XI)、および (XII) の化合物の幾つかの製造をさらに説明する。その例は単に説明するだけのものであって、本発明の範囲を制限しようと意図するものではない。

カラムクロマトグラフィー法には、標準的なフラッシュクロマトグラフィー技術を用いた。適当なフラッシュクロマトグラフィー技術が記載されている周知の引用文献の 1 つは、Still, W. C. Kahn、および Mitra、J. Org. Chem.、1978、43、2932 である。生成物を含む画分を、通例、減圧下に蒸発させて、生成物を得る。

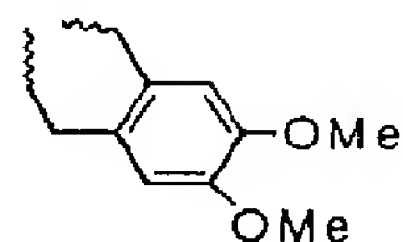
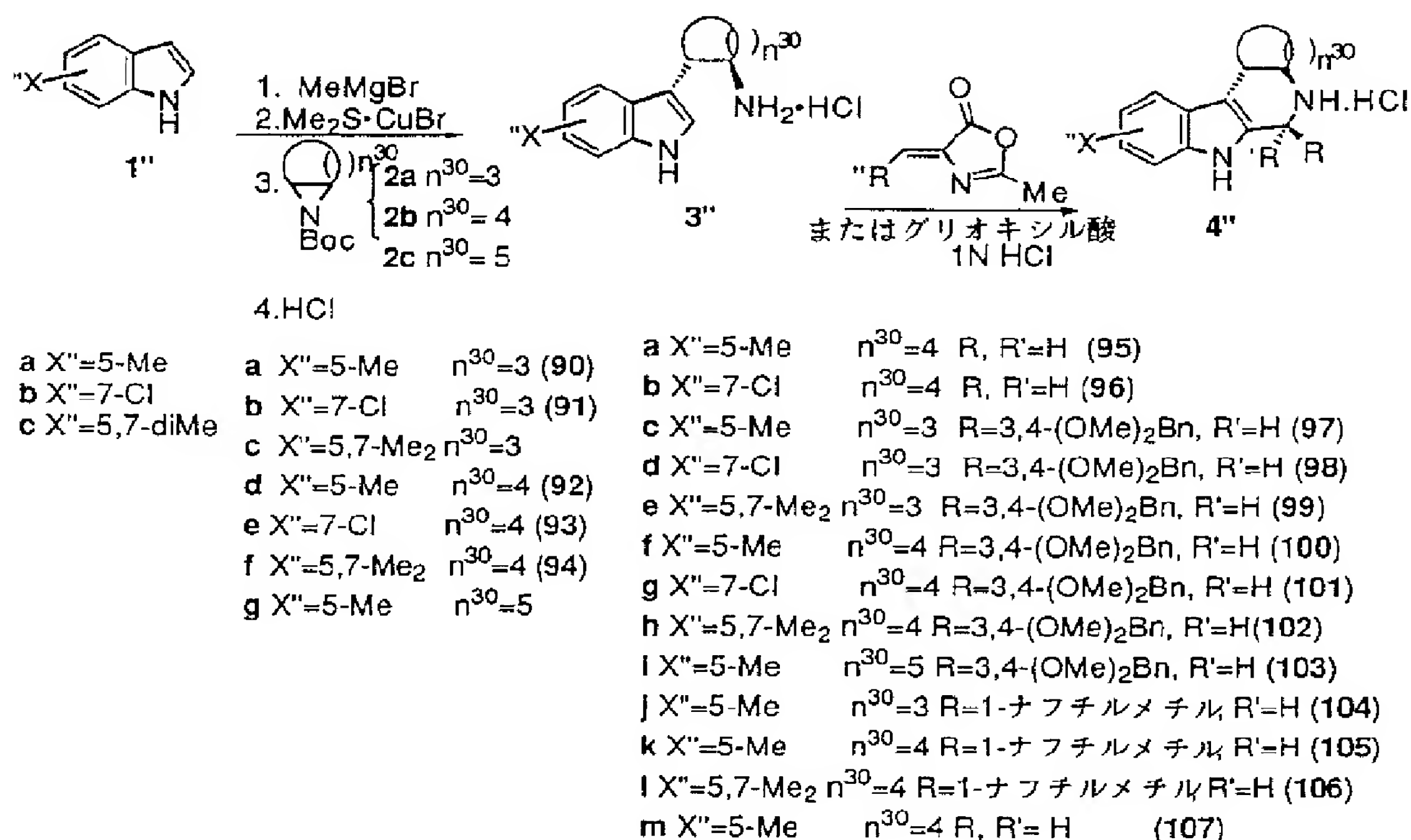
メタノール、ピリジン、または他の適当な溶媒を用いて、旋光度を得た。

遊離塩基を、メタノールのようなアルコールを含むジエチルエーテルまたは他の適当な溶媒混合物中に入れることにより、特定化合物の塩酸塩を製造した。このエーテル溶液を攪拌しながら、その溶液が酸性となるまでジエチルエーテル中の HCl の溶液を滴加した。あるいはまた、そのエーテル溶液を無水 HCl ガスで処理した。

遊離塩基を酢酸エチルまたは他の適当な溶媒に入れて、マレイン酸で処理することにより、特定化合物のマレイン酸塩を製造した。形成した沈澱を濾過し、乾

燥して、その遊離塩基の対応する塩酸塩またはマレイン酸塩を得た。

式(I)～(VI)および(VIII)～(XII)の化合物は、異常または機能不全性5-HT_{2B}受容体刺激と関係する病態を患っている、または患いやすい哺乳動物を治療するのにさらに好ましい。加えて、式(I)～(VI)および(VIII)～(XII)の化合物は、哺乳動物において、またはインビトロにおいて、5-HT_{2B}受容体をブロックするのにさらに好ましい。最後に、式(I)～(VI)および(VIII)～(XII)の化合物は、製造物品中での使用にさらに好ましい。



実施例90～109に関して、適用できる場合、ジエチルエーテルを使用する前にベンゾフェノンケチルナトリウムから蒸留した。反応は全て、アルゴンの正の圧力下に行った。¹H-NMRおよび¹³C-NMRデータをBruker AC-2

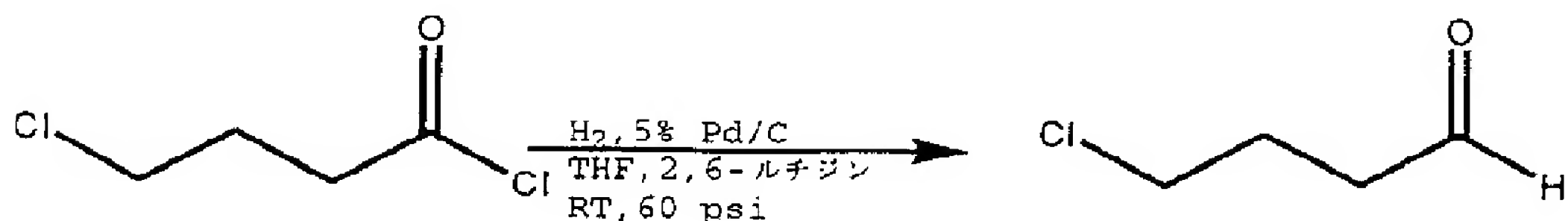
00P(200MHz)で記録した。IRスペクトルをNicolet 510 P-FT(フ

ィルムおよびKBr)で得た。融点をBüchi装置で測定したが、補正していない。

分析TLCは、あらかじめF₂₅₄シリカゲル60で被覆しておいたMerck TLCガラス板上で行った(UV、254nmおよびヨウ素)。230～400メッシュのシリカゲル(Merck)を用いて、クロマトグラフ分離を行った。標準的な方法に従い、N-Boc-アジリジン(2a-d)を対応するアルカンから製造した。

製造例 1

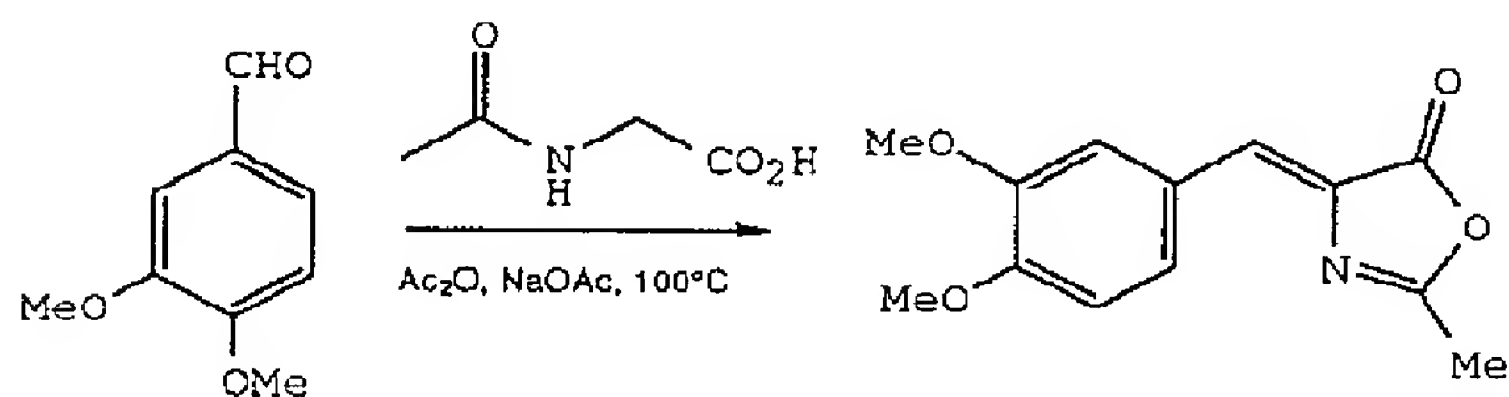
4-クロロブタナールの製造



4-クロロブチリルクロリド(300g, 2.13mol)を乾燥THF(3L)に溶解した。この溶液に2,6-ルチジン(252ml)、次いで5% Pd/C(30g)を加えた。この混合物をパー(Parr)の水素添加装置に入れ、60psiの水素下で6時間振盪した。この混合物を窒素でパージし、濾過して、THF(500ml)で触媒を洗い、室温で減圧下に濃縮した。蒸留により、4-クロロブタナール(148.3g)を無色の液体として得た。

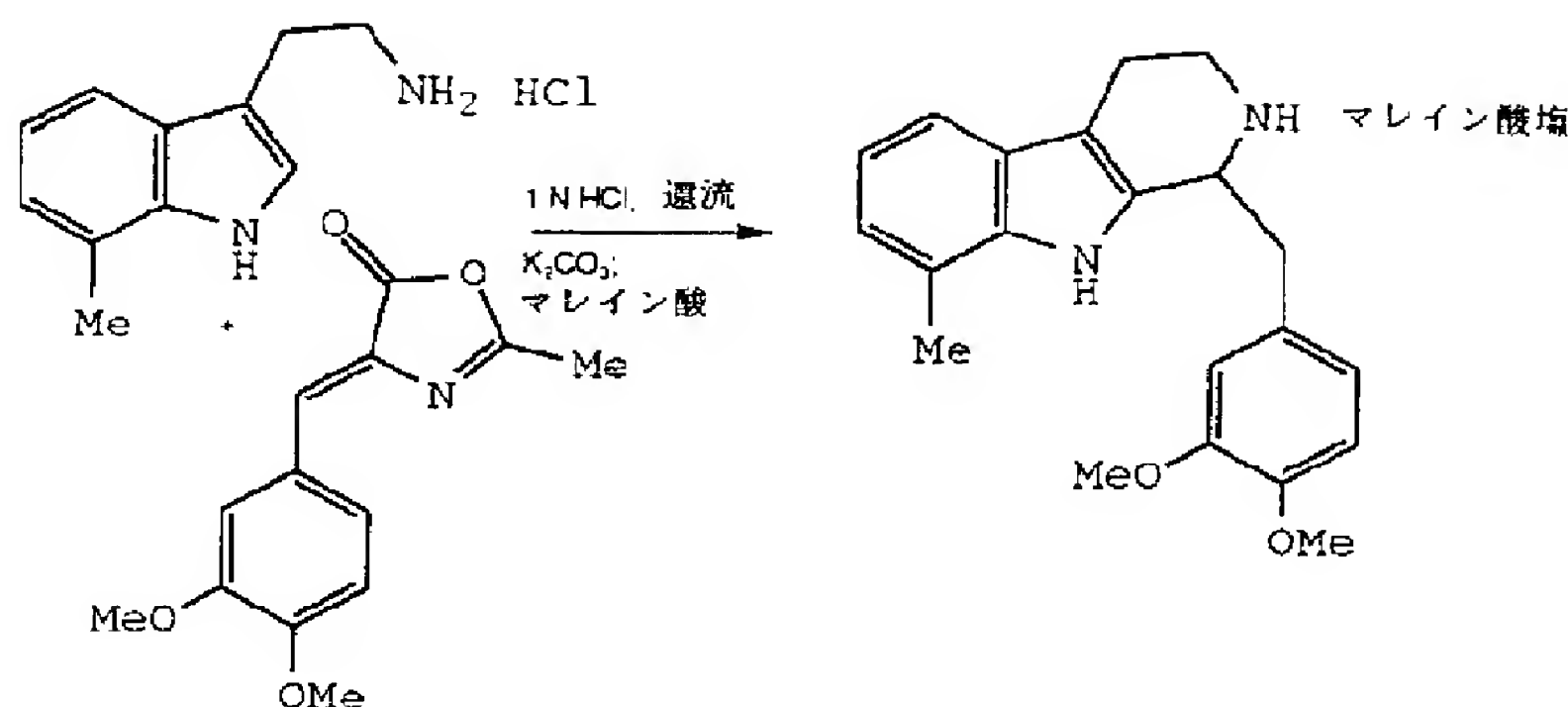
実施例 1

8-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



無水酢酸(135ml)中の3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(24.5g, 0.15mol)、N-アセチルグリシン(17.4g, 0.15mol)および酢酸ナトリウム(12.1g, 0.15mol)の溶液を100℃に12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、攪拌しながら氷(300ml)上に注いだ。生成物を濾過により分離し、水(3×50ml)およびジエチルエーテル(3×50ml)で洗浄し、減圧下で

乾燥した(16.3g)。



1 N H C l (5 0 m l) 中の、上記で製造したアザラクトン(1.35 g, 5.46 mmol)および7-メチルトリプタミン塩酸塩(1.15 g, 5.46 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% N H₄ O H)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。濾過により生成物をマレイン酸塩(730 mg)として単離した。(融点=168℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	66.36	66.15
H	6.24	6.28
N	6.19	5.79

実施例 2

8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

クロロホルム(500 ml)中の2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(25.8 g, 115 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム水溶液(500 ml)を加えた。混合物を30分間攪拌し、クロロホルム(2×200 ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この

油状物をメタノール(100 ml)に溶解し、4-クロロブタナール(12.3 g, 11

5 mmol)でゆっくりと処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。加熱は18時間続けた。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(体積比75/25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の0~25%メタノールのグラジエント)により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300 ml)に溶解し、乾燥HClガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(50 ml)およびジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩(3.6 g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

1N HCl(100 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.16 g, 1.7 mmol)および7-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 3.6 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50 ml)により摩砕し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により所望の生成物860 mgを塩酸塩として得た。(融点=279~281℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	54.87	54.75
H	5.07	5.20
N	6.40	6.23

実施例3

6,8-ジブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

濃 HCl 溶液 (110 ml) 中の 2,4-ジブロモアニリン (50.0 g, 0.2 mol)

の冷却 (-5℃) 溶液を攪拌しながら、水 (110 ml) 中の硝酸ナトリウム (13.8 g, 0.2 mol) の溶液を温度を 5℃ 以下に維持する速度で滴加した。添加が完了した後、混合物を 5℃ でさらに 30 分間攪拌した。濃 HCl 中の塩化スズ水和物 (135.4 g, 0.6 mol) の溶液 (全体積 170 ml) を、再び温度を 5℃ 以下に維持する速度で滴加した。添加が完了した後、さらに 30 分間攪拌し、この混合物をフリーザー中に一晩静置した。析出した淡褐色の固体を濾過により単離し、冷却したブライン、次いで石油エーテル/ジエチルエーテル (体積比 2/1) の溶液で洗浄した。この固体を 50% 水酸化ナトリウム溶液/酢酸エチル氷冷混合物にゆっくりと加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥した。濾過の後、溶液を全体積 400 ml に濃縮し、ジエチルエーテル (1.5 L) で希釈して、乾燥 HCl で処理した。生成物 2,4-ジブロモフェニル-ヒドラジン塩酸塩 (45.9 g) を白色の固体として単離し、これ以上精製することなく使用した。

クロロホルム (500 ml) 中の 2,4-ジブロモフェニル-ヒドラジン塩酸塩 (22.0 g, 83 mmol) の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸カリウム溶液 (500 ml) を加えた。この混合物を 30 分間攪拌し、クロロホルム (2 × 200 ml) で抽出した。集めた有機相を濃縮し、ヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール (163 ml) に溶解し、4-クロロブタナール (8.8 g, 83 mmol) でゆっくりと処理した。混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で 10 分間バージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃ に予熱した。加熱は 18 時間続けた。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (体積比 75/25) と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム中の 0~25% メタノールのグラジエント) により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を 1% メタノールを含むジエチルエーテル (300 ml) に溶解し、乾燥 HCl ガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール (50 ml) および

ジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩

(1.5 g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

1 N HCl(65 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(0.45 g, 1.82 mmol)および5,7-ジブロモトリプタミン塩酸塩(0.58 g, 1.64 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(340 mg)として単離した。(融点=177~179℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	48.34	48.61
H	4.06	4.17
N	4.70	4.69

実施例4

6-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
濃HCl溶液(200 ml)中の2-ブロモ-4-メチルアニリン(50.54 g, 0.272 mol)の冷却(-5℃)溶液を攪拌しながら、水(200 ml)中の硝酸ナトリウム(18.9 g, 0.274 mol)を温度を5℃以下に維持する速度で滴加した。添加が完了した後、混合物を5℃でさらに30分間攪拌した。濃HCl中の塩化スズ-水和物(185.4 g, 0.822 mol)の溶液(全体積400 ml)を、再び温度を5℃以下に維持する速度で滴加した。添加が完了した後、さらに30分間攪拌し、この混合物をフリーザー中に一晩静置した。析出した淡褐色の固体を濾過により単離し、冷却したブライン、次いで石油エーテル/ジエチルエーテル(体積比2/1)の溶液で洗浄した。この固体を50%水酸化ナトリウム溶液/酢

酸エチル氷冷混合物にゆっくりと加えた。この混合物を酢酸エチルで抽出し、有機

相を硫酸マグネシウムにより乾燥した。濾過の後、溶液を全体積400 mlに濃縮し、ジエチルエーテル(1.5 L)で希釈して、乾燥HClで処理した。生成物2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(52.4 g)を淡褐色の固体として単離し、これ以上精製することなく使用した。

出発物質として2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(21 g)を使用すること以外は実施例3に記載の如く、5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(4.95 g)を製造した。

1 N HCl(80 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載の如く製造した)(1.44 g, 6.07 mmol)および5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.12 g, 3.87 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50 ml)により摩砕し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により所望の生成物1.06 gを青白色の固体として得た。(融点=251~253℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	55.83	56.08
H	5.35	5.32
N	6.20	6.33

実施例5

8-メトキシ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

THF(600 ml)中の2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(14.44 g, 83 mmol)の冷却した懸濁液(0℃)を攪拌しながら、4-クロロブタナール(9.0 g, 84 mmol)を加えた後、THF(20 ml)中のトリエチルアミン(8.6 g, 85 mmol)を滴加した。添加が完了したら、冷却浴を外し、この溶液を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF(100 ml)で洗浄した。集め

た溶液を濃縮して橙色の油状物とし、これをメタノール(150 ml)および水(5 ml)に溶解した。この溶液を密閉可能な試験管に移し、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。14時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を飽和炭酸カリウム水溶液と3:1のクロロホルム:2-プロパノールの間に分配した。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の15%メタノール、0.2% NH_4OH)により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、乾燥HClガスで処理して濃縮し、7-メトキシトリプタミン塩酸塩(4.04 g)を安定な泡状物として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

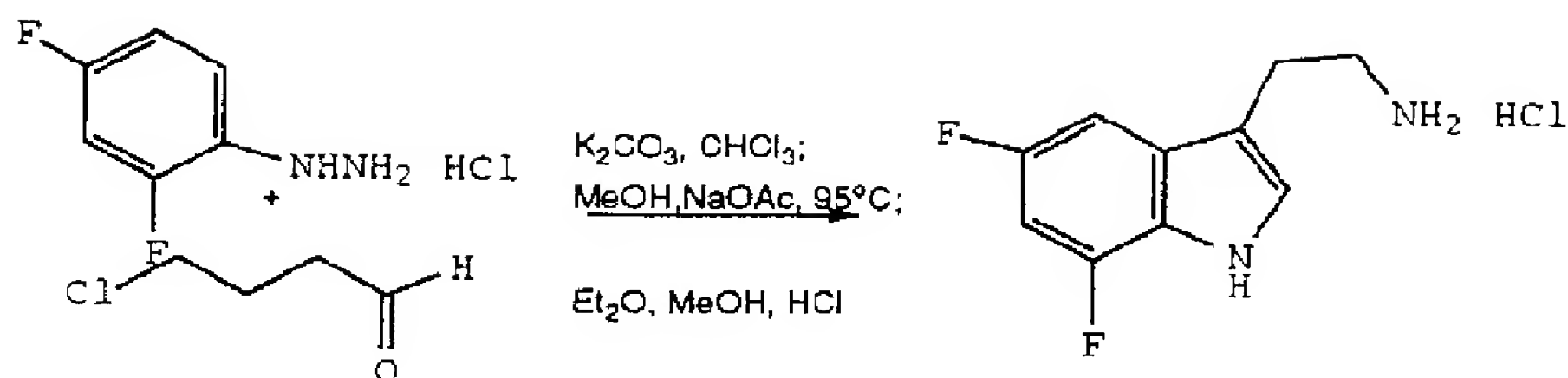
1 N HCl(120 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.20 g, 4.85 mmol)および7-メトキシトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 4.4 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(770 mg)として単離した。(融点 = 219~220℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	64.09	64.04
H	6.02	6.18
N	5.98	5.93

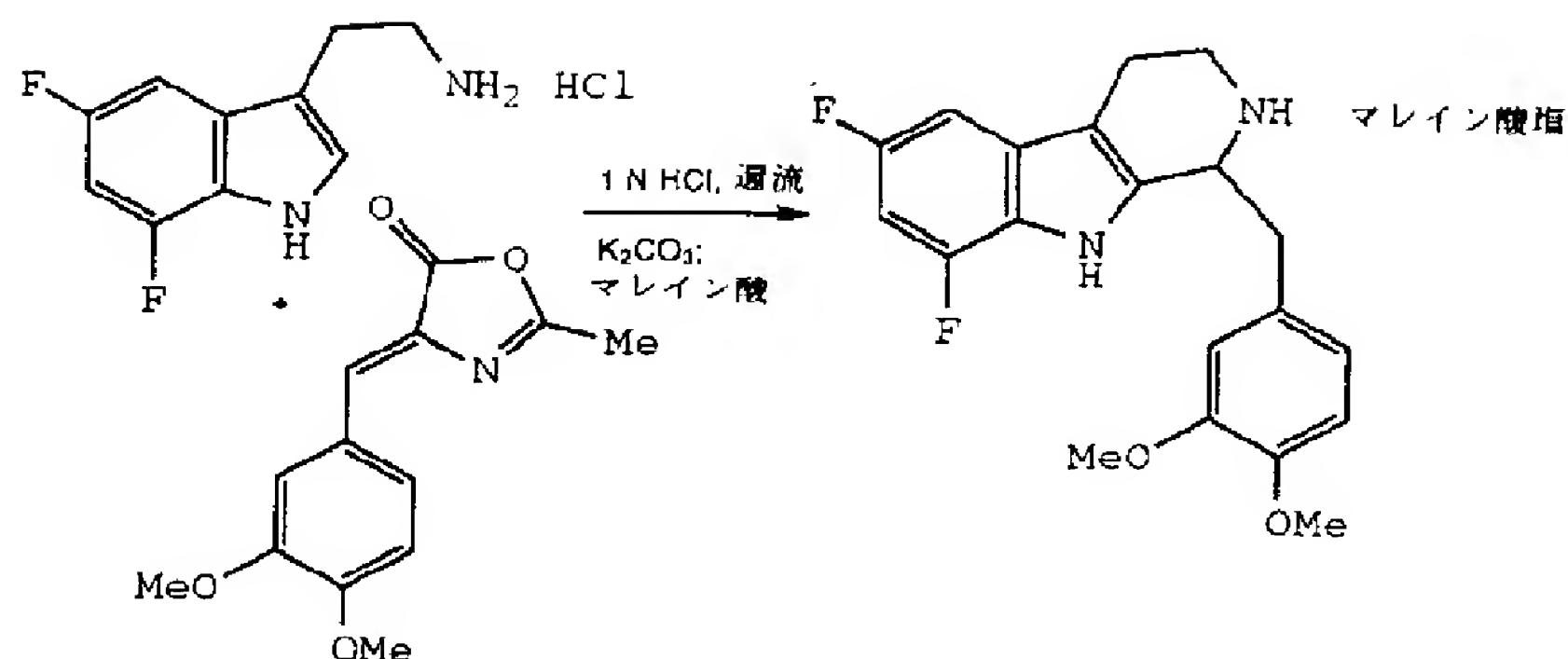
実施例 6

6,8-ジフルオロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



クロロホルム(500 ml)中の2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(18.5 g, 128 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸カリウム溶液(500 ml)を加えた。この混合物を60分間攪拌し、クロロホルム(2×200 ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール(163 ml)、水(36 ml)および酢酸ナトリウム(10.57 g)の溶液に溶解し、4-クロロブタナール(13.7 g, 128 mmol)でゆっくりと処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間バージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。加熱は15時間続けた。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(体積比75/25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の0~25%メタノールのグラジエント)により精製した。生成物を含む画分を集め、濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300 ml)に溶解し、乾燥HClガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(50 ml)およびジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩(6.3 g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。



1 N H C l (7 0 m l) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載の如く製造した) (1 . 0 7 g , 4 . 3 3 m m o l) および 5 , 7 - ジフルオロトリプタミン塩酸塩 (1 . 0 g , 4 . 3 m m o l) の懸濁液を窒素雰囲気下で 6 5 時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶出液 : 酢酸エチル / 0 . 2 % N H ₄ O H) に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を 1 % メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩 (4 5 0 m g) として単離した。 (融点 = 1 6 4 ~ 1 6 6 ° C 、分解)。

分析	計算値	実測値
C	6 0 . 7 6	6 0 . 6 3
H	5 . 1 0	5 . 1 4
N	5 . 9 0	5 . 8 2

実施例 7

7 - メチル - 8 - ブロモ - 1 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 9 H - ピリド [3 , 4 - b] インドール塩酸塩の製造
2 - ブロモ - 3 - メチルアニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例 4 における 2 - ブロモ - 4 - メチルフェニルヒドラジン塩酸塩についての記載の如く、2 - ブロモ - 3 - メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (2 3 g) を製造した。

2 - ブロモ - 3 - メチルフェニルヒドラジン塩酸塩を出発物質として使用する

こと以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く、6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(2.42 g)を製造した。

1 N HCl(150 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(3.63 g, 14.7 mmol)および6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(4.25 g, 4.21 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で18時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、乾燥HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(3.11 g)として単離した。m/e = 414。

分析	計算値	実測値
C	55.83	56.13
H	5.18	5.29
N	6.20	6.31

実施例8

6-(1,1-ジメチルエチル)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

4-(1,1-ジメチルエチル)-フェニルヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く、5-(1,1-ジメチルエチル)-トリプタミン塩酸塩(2.95 g)を製造した。

1 N HCl(50 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.25 g, 5.26 mmol)および5-(1,1-ジメチルエチル)トリプタミン塩酸塩(1.33 g, 5.26 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50 ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。

エタノールからの再結晶により、所望の生成物 0.74 g を青白色の固体として得た。

分析	計算値	実測値
C	69.47	69.66
H	7.53	7.50
N	6.75	6.71

実施例 9

5-フルオロ-6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造
3-フルオロ-4-メチルアニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例 4 における 2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩についての記載の如く、3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (21.4 g) を製造した。

3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (6.00 g) を出発物質として使用すること以外は、実施例 4 における 5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く、4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩 (2.20 g) を製造した。

1 N HCl (40 ml) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載の如く製造した) (0.76 g, 3.06 mmol) および 4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩 (0.70 g, 3.06 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル / 0.2% NH_4OH) に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を 1% メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を汙過によりマレイン酸塩 (60 mg) として単離した。融点、191~194℃。

分析	計算値	実測値
C	63.82	63.60
H	5.78	5.65
N	5.95	5.92

実施例 10

7,8,9,10-テトラヒドロ-10-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-11H-ベンゾ[g]ピリド[3,4-b]インドールの製造

1-ナフチル-ヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩(2.85 g)を製造した。

1N HCl(40 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.51 g, 6.11 mmol)および6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩(1.50 g, 6.11 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(240 mg)として単離した。m/e = 373。融点、187℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	68.84	68.63
H	5.78	5.91
N	5.73	5.67

実施例 11

6-シクロヘキシル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

4-シクロヘキシルアニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例4における2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩についての記載の如く4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩(35.6 g)を製造した。

4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩(1.29 g)を製造した。

1 N HCl(30 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(0.54 g, 2.18 mmol)および5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩(0.6 g, 2.18 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で14時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(140 mg)として単離した。
m/e = 404。

分析	計算値	実測値
C	69.21	69.17
H	6.97	7.01
N	5.38	5.53

実施例 12

5,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩
の製造

2,5-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(16.8 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く4,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(0.94 g)を製造した。

1 N HCl(40 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.04 g, 4.21 mmol)および4,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(0.94 g, 4.21 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集め

た有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。生成物を濾過により塩酸塩(370 mg)として単離した。 $m/e = 349$ 。

分析	計算値	実測値
C	68.29	68.59
H	7.03	6.92
N	7.24	7.04

実施例 13

6-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

クロロホルム(250 ml)中の4-イソプロピルフェニルヒドラジン塩酸塩一水和物(15.3 g, 91.95 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム溶液(250 ml)を加えた。混合物を30分間攪拌し、クロロホルム(2×200 ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール(200 ml)および水(5 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(6.72 g, 82 mmol)および4-クロロブタナール(8.7 g, 82 mmol)で処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、100℃に予熱した。加熱は18時間続け

た。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(体積比75/25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム中の0~25%メタノールのグラジエント)により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300 ml)に溶解し、乾燥 HCl ガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(50 ml)およびジエチルエーテ

ル(100 ml)で洗浄し、乾燥して5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(9.8 g)を青白色の固体として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

1 N HCl(40 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.55 g, 6.31 mmol)および5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(1.76 g, 7.37 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(310 mg)として単離した。 $m/e = 365$ 、融点 = 196 ~ 200 °C。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.74
H	6.71	6.75
N	5.83	5.92

実施例 14

6,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドール塩酸塩の製造
2,4-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(15.0 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く5,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(2.86 g)を製造した。

1 N HCl(70 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.65 g, 6.67 mmol)および5,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.50 g, 6.67 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノール/ヘキサン(3×50 ml)で摩砕し、ヘキサン(3×50 ml)で洗浄した。生成物を濾過により単離した(820 mg)。 $m/e = 350$ 。

分析	計算値	実測値
C	68.29	68.07
H	7.03	7.12
N	7.24	7.23

実施例 15

5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドール塩酸塩の製造
3,5-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(7.65 g)を出発物質として使用
すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩
についての記載の如く4,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.06 g)を製造し
た。

1N HCl(60 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.1
6 g, 4.69 mmol)および4,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.05 g, 4.
67 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温
に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノール/ヘキサン(3×5
0 ml)で摩砕し、ヘキサン(3×50 ml)で洗浄した。生成物を濾過により単離し
た(770 mg)。m/e = 350。

分析	計算値	実測値
C	68.29	68.09
H	7.03	7.12
N	7.24	7.02

実施例 16

6,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドールの製造
乾燥ジエチルエーテル(75 ml)中の5,6-ジメチル-インドール(3.69 g
, 25.4 mmol)の冷却溶液(0℃)を攪拌しながら、塩化オキサリル(3.8 ml, 4
3.0 mmol)を2分間かけて滴加した。さらに30分間攪拌した後、鮮黄色の酸ク
ロリド(5.99 g)を濾過により単離し、乾燥ジエチルエーテルで洗浄した。こ

の酸クロリドを急速に攪拌した水酸化アンモニウム水溶液(30%)(100 ml)に少しずつ加えた。添加が完了したら、混合物を室温でさらに30分間攪拌し、粗製物を濾過により単離した、THF/ジエチルエーテルからの再結晶により生成物(3.05 g)を淡褐色の固体として得た。

THF中の(上記で製造した)アミド(3.05 g, 14.1 mmol)の還流溶液を攪拌しながら、THF中の水素化アルミニウムリチウム(3.07 g, 81.3 mmol)の懸濁液を1時間かけて滴加した。滴加が完了したら、この混合物をさらに14時間還流加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水(3.1 ml)次いで15%水酸化ナトリウム溶液(3.1 ml)、次いで水(9.3 ml)で慎重に処理した。塩を濾過により除き、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を5%酢酸エチルを含むジエチルエーテル(80 ml)に溶解し、無水HClで処理した。塩酸塩(2.65 g)を濾過により単離し、乾燥エーテルで洗浄した。

1N HCl(60 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.10 g, 4.45 mmol)および5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.00 g, 4.45 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集め

た有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(450 mg)として単離した。融点=197~200℃。

分析	計算値	実測値
C	66.94	67.01
H	6.48	6.56
N	6.00	5.98

実施例 17

6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

乾燥ジエチルエーテル(250 ml)中の5-エチルインドール(4.0 g, 27.5 mmol)の冷却溶液(0℃)を撹拌しながら、塩化オキサリル(4.8 ml, 55.1 mmol)を2分間かけて滴加した。さらに30分間撹拌した後、鮮黄色の酸クロリドを濾過により単離し、乾燥ジエチルエーテルで洗浄した。この酸クロリドを、急速に撹拌した水酸化アンモニウム水溶液(30%)(200 ml)に少しずつ加えた。添加が完了したら、混合物を室温でさらに30分間撹拌し、粗製物(4.7 g)を濾過により淡褐色の固体として単離した。

THF中の(上記で製造した)アミド(4.7 g, 21.7 mmol)の還流溶液を撹拌しながら、THF中の水素化アルミニウムリチウム(4.7 g, 121 mmol)の懸濁液を1時間かけて滴加した。滴加が完了したら、この混合物をさらに14時間還流加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水(4.7 ml)、次いで15%水酸化ナトリウム溶液(4.7 ml)、次いで水(14.1 ml)で慎重に処理した。塩を濾過により除き、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を5%酢酸エチルを含むジエチルエーテル(80 ml)に溶解し、無水HClで処理した。塩酸塩(4.02 g)を濾過により単離し、乾燥エーテルで洗浄した。

1N HCl(60 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.10 g, 4.45 mmol)および5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.00 g, 4.45 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(520 mg)として単離した。融点、185℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	66.94	66.95
H	6.48	6.55
N	6.01	5.99

実施例 18

6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドールの製造

1 N HCl(60 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(0.91 g, 3.7 mmol)および5-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.01 g, 3.7 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で18時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(800 mg)として単離した。(融点=184~188℃、分解)m/e=403。

分析	計算値	実測値
C	55.72	55.51
H	4.87	5.09
N	5.41	5.36

実施例 19

7,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドール塩酸塩の製造

2,2-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(15.0 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例4における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩についての記載の如く6,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(2.26 g)を製造した。

1 N HCl(70 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.39 g, 5.62 mmol)および6,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.26 g, 5.61 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出

液：酢酸エチル／0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。生成物を濾過により塩酸塩(290 mg)として単離した。 $m/e = 350$ 。

分析	計算値	実測値
C	68.29	68.51
H	7.03	6.87
N	7.24	7.22

実施例 20

6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドール塩酸塩の製造
1N HCl (100 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(3.4 g, 12.4 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.0 g, 9.9 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕しジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により塩酸塩(3.2 g)として単離した。融点=245~246℃、(分解)。

分析	計算値	実測値
C	67.64	67.42
H	6.67	6.66
N	7.51	7.25

実施例 21

6-メチル-1-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
無水酢酸(100 ml)中の3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド(20.0 g, 0.10 mmol)、N-アセチルグリシン(11.9 g, 0.10 mmol)および酢酸ナトリウム(8.4 g, 0.1 mmol)の溶液を100℃に2時間加熱した。反応混合物を

室温に冷却し、粗製物を汙過により単離した。固体をイソプロパノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を汉過により単離した(650 mg)。融点 = 228 ~ 229 °C。

分析	計算値	実測値
C	65.58	65.38
H	6.75	6.76
N	6.95	6.92

実施例 22

6-メチル-1-[(2,3,4-トリメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(12.28 g)を2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒド(20.0 g)を用いることを除いては実施例 21 の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例 1 に記載の如く製造した)(2.0 g, 7.2 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.1 g, 5.4 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を汉過により単離した。固体をイソプロパノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を汉過により単離した(1.36 g)。融点、214.5 °C。

分析	計算値	実測値
C	65.58	65.41
H	6.75	6.70
N	6.95	6.89

実施例 23

6-メチル-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(16.42 g)を2-メトキシベンズアルデヒド(20.0 g)を用いることを除いては実施例 21 の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例 1 に記載の如く製造した)(2.0 g, 9.2 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.5 g, 6.9 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製

物を濾過により単離した。固体をイソプロパノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した(880 mg)。融点、252.8℃。

分析	計算値	実測値
C	70.06	70.15
H	6.76	6.83
N	8.17	8.16

実施例 24

6-メチル-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(7.55 g)を2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(20.0 g)を用いることを除いては実施例 21 の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例 1 に記載の如く製造した)(2.0 g, 8.1 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.3 g, 6.1 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(361 mg)として単離した。融点、262.6℃。

分析	計算値	実測値
C	67.64	67.73
H	6.76	6.85
N	7.51	7.50

実施例 25

6-メチル-1-[(2,5-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(13.21 g)を2,5-ジメトキシベンズアルデヒド(20.0 g)を用いることを除いては実施例 21 の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(2.0 g, 8.1 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.3 g, 6.1 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(1.14 g)として単離した。融点、262℃。

分析	計算値	実測値
C	67.64	67.36
H	6.76	6.71
N	7.51	7.25

実施例 26

6-メチル-1-[(2,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(8.36 g)を、2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド(20.0 g)を用いることを除いては実施例21の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(2.0 g, 7.2 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.1 g, 5.4 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をイソプロパノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した。エタノール/シクロヘキサンからの再結晶により生成物(229 mg)を得た。融点、176.3℃。

分析	計算値	実測値
C	65.58	65.51
H	6.75	6.73
N	6.95	6.87

実施例 27

6-(1-メチルエチル)-1-[(2,3,4-トリメトキシフェニル)メチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

1 N HCl(20 ml)中のアザラクトン(実施例1に記載の如く製造した)(1.0 g, 3.61 mmol)および5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(実施例13に記載の如く製造した)(646 mg, 2.7 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(315 mg)として単離した。融点、147.3℃。

分析	計算値	実測値
C	66.89	66.80
H	7.25	7.01
N	6.50	6.39

実施例 28

6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)メチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(16.9 g)を、3,4-ジメトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(23.5 g)を用いることを除いては実施例21の如く製造した。

1 N HCl(50 ml)中の(上記で製造した)アザラクトン(2.8 g, 9.6 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.0 g, 9.5 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で72時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をイソプロパノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により塩酸塩(3.44)として単離した。融点、239~243℃。
m/e = 381。

分析	計算値	実測値
C	60.36	60.54
H	5.79	5.66
N	10.06	10.12

実施例 29

6-メチル-1-[(3-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造
ジメチルホルムアミド(50 ml)中のヨードバニリン(10.0 g, 35.96 mmol)の冷却溶液(0℃)を攪拌しながら、無水炭酸カリウム(20.0 g, 143.86 mmol)、次いでヨードメタン(3.11 ml, 50.0 mmol)を加えた。この混合物を室温に温め、14時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル(500 ml)中に注ぎ、水洗(3×150 ml)した。有機相をMgSO₄により乾燥し、減圧下で濃縮して3-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(9.5 g)を、静置により固化する黄色の油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

アザラクトン(11.1 g)を、3-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(9.5 g)、およびN-アセチルグリシンの代わりに馬尿酸(6.41 g)を用いることを除いては実施例21の如く製造した。

1N HCl(100 ml)中の(上記で製造した)アザラクトン(2.2 g, 5.0 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 4.3 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和水酸化ナトリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル／0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物をろ過によりマレイン酸塩(134 mg)として単離した。m/e = 463。

分析	計算値	実測値
C	51.92	52.15
H	4.71	4.72
N	4.84	4.70

実施例 30

6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシ-5-アミノフェニル)メチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

二塩酸塩の製造

酢酸(40 ml)中の(実施例28で製造した)ニトロ化合物(3.0 g, 7.2 mmol)の溶液を攪拌しながら、活性亜鉛末(4.64 g)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(200 ml)で希釈してセライトで濾過した。濾液を水酸化アンモニウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過、ジエチルエーテルによる洗浄、および酢酸エチルでの摩砕により単離し、生成物を二塩酸塩として得た(2.41 g)。融点230~234℃、m/e = 351。

分析	計算値	実測値
C	59.44	58.47
H	6.41	6.31
N	9.90	9.68

実施例 31

6-メチル-1-[(3-メトキシ-4-プロポキシフェニル)メチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造
メタノール(100 ml)中のバニリン(30.0 g, 197 mmol)の溶液を攪拌しながら、無水炭酸カリウム(13.7 g, 99 mmol)、次いで臭化アリル(17.0 ml, 197 mmol)を加えた。この混合物を5時間還流加熱した。反応混合物を濾過して減圧下で濃縮し、中間生成物(30.4 g)を油状の固体として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

アザラクトン(32.2 g)を、3-メトキシ-4-アリルオキシベンズアルデヒド(30.4 g)、およびN-アセチルグリシンの代わりに馬尿酸(28.3 g)を用いることを除いては実施例21の如く製造した。

1N HCl(40 ml)およびエタノール(30 ml)中の(上記で製造した)アザラクトン(1.74 g, 5.2 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.1 g, 5.2 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で18時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(560 mg)として単離した。m/e = 362。生成物をそれ以上精製することなく使用した。

クロロホルム(100 ml)中のマレイン酸塩(560 mg, 1.7 mmol)の懸濁液に飽和炭酸カリウム溶液(100 ml)を激しく撹拌しながら加えた。層を分離し、水相をさらにクロロホルムで抽出した(2×100 ml)。集めた有機相を無水硫酸ナ

トリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。遊離塩基をエタノールに溶解し、ラネーニッケル触媒の存在下で水素化した(25℃、60 PSI)。触媒を濾過により除き、溶液を減圧下で濃縮して粘稠な油状物を得、これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した(140 mg)。粗製物を濾過により単離した。熱酢酸エチルによる摩砕およびジエチルエーテルによる洗浄により、生成物(170 mg)をマレイン酸塩として得た。融点、188℃、m/e = 365。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.62
H	6.71	6.66
N	5.83	5.80

実施例32

6-メチル-1-[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩の製造

乾燥THF(150 ml)中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(13.79 g, 40.02 mmol)の冷却懸濁液(-78℃)を攪拌しながら、n-BuLi溶液(25.2 ml, 1.6 M, 40.02 mmol)をシリンジにより滴加した。橙色の懸濁液を-78℃で15分間攪拌した。THF(75 ml)中の4-ジメチルアミノベンズアルデヒド(5.00 g, 3.35 mmol)の溶液をこのイリドに10分間かけて滴加した。反応混合物を徐々に室温へと加温し、14時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(100 ml)を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した(3×50 ml)。集めた有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、生成物(4.70 g)をオレフィン異性体の混合物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

アセトニトリル(20 ml)および1N HCl溶液(150 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(891 mg, 4.23 mmol)および1-メトキシ-4'-ジメチルアミノスチレン(1.00 g, 5.64 mmol)の混合物を96時間還流加熱した。反応

混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により二塩酸塩(354 mg)として単離した。融点、275.4℃。

分析	計算値	実測値
C	64.28	64.21
H	6.94	7.01
N	10.71	10.74

実施例 33

6-メチル-1-[(4-ジブチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩の製造

乾燥THF(150 ml)中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド

(8.81 g, 25.7 mmol)の冷却懸濁液(−78℃)を撈拌しながら、n-BuLi溶液(16.1 ml, 1.6 M, 25.7 mmol)をシリンジにより滴加した。橙色の懸濁液を−78℃で15分間撈拌した。THF(75 ml)中の4-ジブチルアミノベンズアルデヒド(5.00 g, 2.14 mmol)の溶液をこのイリドに10分間かけて滴加した。反応混合物を徐々に室温へと加温し、14時間撈拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(100 ml)を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した(3×50 ml)。集めた有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。15%酢酸エチル／ヘキサンで溶出する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、生成物(3.47 g)をオレフィン異性体の混合物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

アセトニトリル(20 ml)および1 N HCl溶液(150 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(605 mg, 2.87 mmol)および1-メトキシ-4'-ジブチルアミノスチレン(1.00 g, 3.83 mmol)の混合物を96時間還流加熱した。反応

混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH／クロロホルム／0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により、二塩酸塩(476 mg)として単離した。融点、266.6℃。

分析	計算値	実測値
C	68.05	67.92
H	8.25	8.22
N	8.82	8.74

実施例 34

6-メチル-1-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(0.330 g)を、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(5.0 g)を用いること以外は実施例21の如く製造した。

1 N HCl(20 ml)中の上記で製造したアザラクトン(0.30 g, 1.3 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(0.27 g, 1.3 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(170 mg)として単離した。m/e = 324。

分析	計算値	実測値
C	66.57	66.37
H	6.15	6.16
N	7.76	7.5

実施例 3 5

6-メチル-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
アザラクトン(11.3 g)を、3,4-ジメチルベンズアルデヒド(25.0 g)を用いること以外は実施例21の如く製造した。

1 N HCl(80 ml)中の上記で製造したアザラクトン(2.04 g, 9.5 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.0 g, 9.5 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により塩酸塩(1.89 g)として単離した。m/e = 304。

分析	計算値	実測値
C	73.99	73.84
H	7.39	7.35
N	8.21	8.48

実施例 3 6

6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

アザラクトン(5.26 g)を、2-クロロ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド(10.45 g)を用いること以外は実施例21の如く製造した。

1 N HCl(30 ml)中の上記で製造したアザラクトン(1.34 g, 4.76 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 4.75 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した(1.19 g)。m/e = 370。融点、244℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	61.92	61.67
H	5.94	5.94
N	6.88	6.94

実施例37

6-メチル-1-[(2-クロロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

塩酸塩の製造

アザラクトン(12.4 g)を、2-クロロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(12.0 g)を用いること以外は実施例21の如く製造した。

1 N HCl(30 ml)中の上記で製造したアザラクトン(1.29 g, 4.82 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 4.75 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した(1.07 g)。融点、240℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	61.07	60.83
H	5.64	5.71
N	7.12	7.03

実施例38

5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-

ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

1N HCl(80 ml)中のアザラクトン(実施例36の如く製造した)(2.15 g, 7.63 mmol)および4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩(実施例9の如く製造した)(1.0 g, 4.75 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流

加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により塩酸塩として単離した(1.39 g)。m/e = 388。

分析	計算値	実測値
C	59.30	59.58
H	5.45	5.47
N	6.59	6.71

実施例39

6-メチル-1-(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

エタノール(20 ml)中のシクロヘキシルアセトアルデヒド(631 mg, 5.0 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.0 g, 4.3 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で36時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールで摩砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した(731 mg)。m/e = 282、融点230℃。

分析	計算値	実測値
C	71.56	71.27
H	8.53	8.56
N	8.78	8.64

実施例40

(±)6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル]-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

乾燥THF(2000 ml)中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(118.9 g, 347 mmol)の冷却懸濁液(-20℃)を攪拌しながら、カリウムt-ブトキシド(39.3 g, 350 mmol)を少しずつ加えた。橙色の懸濁液を-20℃で30分間攪拌した。THF(500 ml)中の3,4-ジメトキシアセトフェノン(50.0 g, 275 mmol)の溶液をこのイリドに30分間かけて滴加した。反応混合物を徐々に室温へと加温し、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(500 ml)を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した(3×50 ml)。集めた有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより、生成物(48.4 g)をオレフィン異性体の混合物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

メタノール(12 ml)および1N HCl溶液(108 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.16 g, 10.3 mmol)および(上記で製造した)1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン(2.13 g, 10.3 mmol)の混合物を96時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物(上部のジアステレオマー)を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過により、マレイン酸塩(260 mg)として単離した。融点、187~190℃。

分析	計算値	実測値
C	66.94	66.95
H	6.48	6.35
N	6.00	5.81

(±)6,7-ジメチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

クロロホルム中、(実施例16で製造した)5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.60g, 7.12mmol)を炭酸カリウム水溶液により、その遊離塩基に変換した。この溶液を乾燥し、(上記実施例40で製造した)1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン(1.49g, 7.14mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.62g, 14.2mmol)で処理し、96時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物(上部のジアステレオマー)を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過により、マレイン酸塩(560mg)として単離した。m/e = 364、融点177℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.34
H	6.71	6.68
N	5.83	5.74

実施例42

(±)6-エチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

クロロホルム中、(実施例17で製造した)5-エチルトリプタミン塩酸塩(2.0g, 8.9mmol)を炭酸カリウム水溶液により、その遊離塩基に変換した。この溶液を乾燥し、(上記実施例40で製造した)1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン(1.86g, 8.9mmol)およびトリフルオロ酢酸(2.03g, 17.8mmol)で処理し、96時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.

5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物(上部のジアステレオマー)を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過により、マレイン酸塩(430 mg)として単離した。m/e = 364、融点192~194℃(分解)。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.32
H	6.71	6.72
N	5.83	5.76

実施例 43

(±)6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロピル]-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

メタンスルホン酸(203 ml)に五酸化リン(30.0 g)をゆっくりと攪拌しながら加えた。添加が完了したら、この混合物を窒素雰囲気下で均一になるまでさらに2時間攪拌した。この溶液に3,4-ジメトキシフェニルアセトニトリル(50 g, 0.28 mol)を一度に加えた後、温度を25℃~30℃の間に維持する速

度で2-メチル-2,4-ペンタンジオール(72.1 ml, 0.56 mol)を滴加した(1時間)。滴加が完了したら、反応混合物を、室温で10時間攪拌し、氷(500 g)上に注いだ。混合物を水酸化ナトリウム溶液(50%)で塩基性にし、温度を35℃以下に維持する速度で加えた。この混合物をジエチルエーテルで抽出し(3×250 ml)、集めた有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧下で濃縮して緑色の固体を得た。蒸留(Kugelrohr)により中間生成物(27.7 g)を得、これをそれ以上精製することなく使用した。

THF(400 ml)中の先で製造した中間生成物(27.2 g, 0.106 mol)の冷却溶液(-78℃)を攪拌しながら、アルゴン雰囲気下でn-ブチルリチウム溶液(68.7 ml, ヘキサン中1.6 M, 0.11 mol)をシリンジにより15分間かけて滴加した。滴加が完了したら、橙色の溶液を-78℃で30分間攪拌した。臭化エチル(8.18 ml, 0.10 mol)をシリンジにより滴加して、得られた溶液を

さらに -78°C で45分間攪拌した。n-ブチルリチウム(68.7 ml, ヘキサン中1.6 M, 0.11 mol)を15分間かけて滴加し、橙色の溶液を2時間攪拌した。混合物を氷/水(500 ml)中に注ぎ、5 N HCl溶液でpH 2~3に酸性化した。混合物をジエチルエーテル(2×100 ml)で抽出し、これらの抽出物を除いた。必要ならば氷でこの混合物を冷却しながら、水相を水酸化ナトリウム溶液(50%)により塩基性にした。塩基性の水相をジエチルエーテル(2×100 ml)で抽出し、集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過して濃縮し、生成物を油状の固体(12.08 g)として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

THF(90 ml)およびエチルアルコール(90 ml)中の先に製造した生成物(12.0 g, 39.3 mmol)の冷却溶液(-40°C)を攪拌しながら、5 N HCl溶液をpH 7まで加えた。分離フラスコ中、ホウ水素化ナトリウム(2.12 g, 22.4 mmol)の溶液を、50%水酸化ナトリウムを1滴加えた水(20 ml)中に溶解した。ホウ水素化ナトリウム溶液の一部および5 N HCl溶液を、温度を -35°C と -45°C の間に維持する速度で、pHを6~8に保つように交互にこの反応混合物に加えた。添加が完了したら、反応混合物を約2時間かけて室温へと加温した。反応混合物を水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジエチルエーテルで抽出した(3×100 ml)。集めた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、溶媒留去により粗製物(11.3 g)を粘稠な油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

水(300 ml)中の、先の反応により得た粗製物(11.3 g, 36.8 mmol)およびシュウ酸二水和物(15.1 g, 120 mmol)の混合物を12時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、クロロホルムで抽出した(2×100 ml)。集めた有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過して濃縮し、アルデヒドを橙色の油状物として得た。減圧下での蒸留(Kugelrohr)により、純粋なアルデヒド(4.97 g)を青白色の油状物として得た。

エタノール(30 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.53 g, 12.0 mmol)および(上記で製造した)2-エチル-3',4'-ジメトキシフェニルアセト

アルデヒド(2.49 g, 12.0 mmol)の混合物を48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物(上側のR_fのジアステレオマー)を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過により、マレイン酸塩(1.51 g)として単離した。m/e = 364。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.35
H	6.71	6.96
N	5.83	5.77

実施例 44

2,6-ジメチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

塩酸塩の製造

(実施例 36 で製造した)6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩(500 mg, 1.23 mmol)の水溶液を水酸化ナトリウム(49 mg, 1.23 mmol)、次いでギ酸(0.91 ml)そしてホルムアルデヒド水溶液(0.18 ml)で処理した。混合物を4時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液とジエチルエーテルの間に分配した。有機相を炭酸カリウムにより乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。マレイン酸塩を濾過により単離し、酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶により精製し、生成物(240 mg)を得た。m/e = 385。

分析	計算値	実測値
C	62.34	62.47
H	5.84	5.71
N	5.59	5.58

実施例 4 5

(±) 2-メチル-6-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-
1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド-

[3,4b]インドールマレイン酸塩の製造

(実施例 13で製造した) 6-(1-メチルエチル)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブタンジオエート(500 mg, 1.04 mmol)の水溶液を水酸化ナトリウム(83 mg, 2.08 mmol)、次いでギ酸(0.77 ml)およびホルムアルデヒド水溶液(0.15 ml)で処理した。混合物を4時間還流加熱した。反応混合物

を室温に冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物をろ過により、マレイン酸塩(130 mg)として単離した。m/e = 376。

分析	計算値	実測値
C	67.99	67.88
H	6.93	6.73
N	5.66	5.69

実施例 4 6

(-)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール

塩酸塩の製造

乾燥キシレン(65 ml)中の6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(3.14 g, 16.9 mmol)の溶液を攪拌しながら、(S)-N,N-ジメチル-N'-(1-tert-ブトキシ-3-メチル)-2-ブチルホルムアミジン(3.79 g, 17.7 mmol)、次いでショウノウスルホン酸(200 mg)を加えた。得られた溶液を72時間還流加熱した。この溶液を室温に冷却

して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 1: 3: 6のトリエチルアミン: 酢酸エチル: ヘキサン)により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して生成物ホルムアミジン(5.99 g)を粘稠な油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

THF(10 ml)中の水素化カリウム(油中に25%に分散、829 mg, 20.2 mmol)の冷却懸濁液(0℃)を攪拌しながら、THF(45 ml)中の上記で製造したホルムアミジン(5.99 g, 16.8 mmol)を加えた。この混合物にテトラメチルエチレンジアミン(3.0 ml, 20.2 mmol)、次いでクロロメチルメチルエーテル(1.9 ml, 25.2 mmol)を加えた。混合物をさらに1時間攪拌し、水(50 ml)で処理した。この混合物をジエチルエーテルと水の間に分配し、層を分離した。水相をジエチルエーテルで抽出し(2×100 ml)、有機相を集め、炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して生成物(6.73 g)を橙色の油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

乾燥THF(100 ml)中の先に製造したホルムアミジン(6.29 g, 8.4 mmol)の冷却溶液(-78℃)を攪拌しながら、n-BuLi(ヘキサン中の1.7 M溶液10.1 ml, 17.1 mmol)を5分間かけて滴加した。この溶液を-78℃でさらに1時間攪拌し、乾燥THF(15 ml)中の1-クロロメチル-3,4-ジメトキシベンゼン(3.35 g, 17.9 mmol)で処理した。溶液を-78℃でさらに4時間攪拌し、室温へと一晩加温した。湿潤THFを加え(50 ml)、溶液を減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解して、水洗した。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 1: 3: 6のトリエチルアミン: 酢酸エチル: ヘキサン)により精製した。生成物を含む画分(上部のR_f)をプールし、濃縮して生成物(3.92 g)を粘稠な油状物(m/e = 550)として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

THF(70 ml)中の上記で製造したメトキシメチルインドール(3.92 g, 7.13 mmol)の溶液を攪拌しながら、2N HCl(20 ml)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、ジエチルエーテルと水の間に分配した。水相をジエチルエー

テル(2×50 ml)で逆抽出し、集めた有機相をブラインで洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をTHF(20 ml)に溶解し、2N 水酸化ナトリウム(6 ml)で処理した。2時間後、反応混合物をクロロホルム(2×100 ml)で抽出した。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 1:3:6のトリエチルアミン:酢酸エチル:ヘキサン)により、生成物(1.85 g)を粘稠な油状物として得た(m/e = 505)。

エタノール(50 ml)中の、先に製造したホルムアミジン(1.37 g, 5.41 mmol)の冷却溶液(0℃)を攪拌しながら、水(6 ml)次いで酢酸(6 ml)およびヒドラジン-水和物(11 ml)を加えた。反応容器をフリーザー(-10℃)中に72時間静置した。混合物を室温に加熱し、減圧下で濃縮した。粗製物をクロロホルム(300 ml)に溶解し、水洗した(3×50 ml)。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、粘稠な油状物に濃縮した。この油状物をジエチルエーテルに溶解し、無水HClで処理した。塩酸塩(560 mg)を濾過により単離した。エタノール(2×)からの再結晶により、一定の旋光度を有する物質を得た。キラルHPLCによりエナンチオマー純度が>98% eeであると確認された。m/e = 336。

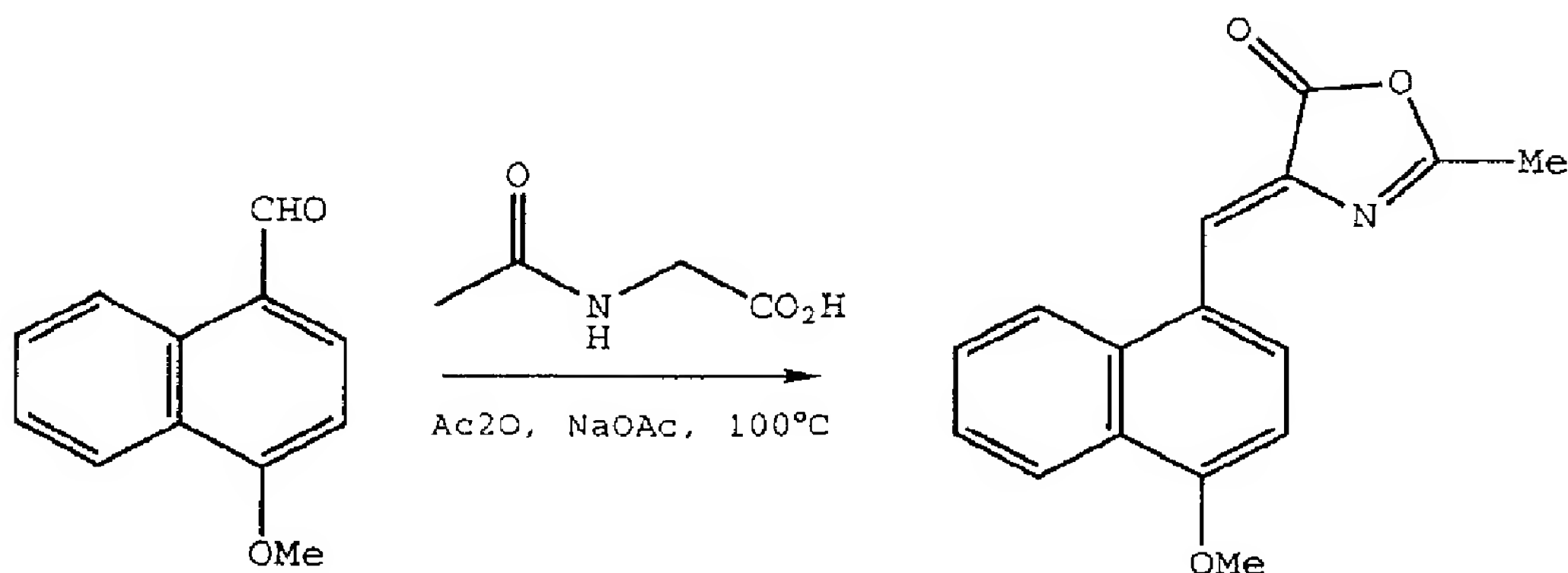
非旋光度 @ 589 nm = -118.0 (ピリジン, c = 1)

非旋光度 @ 365 nm = -401.0 (ピリジン, c = 1)

分析	計算値	実測値
C	67.64	67.65
H	6.76	6.70
N	7.51	7.52

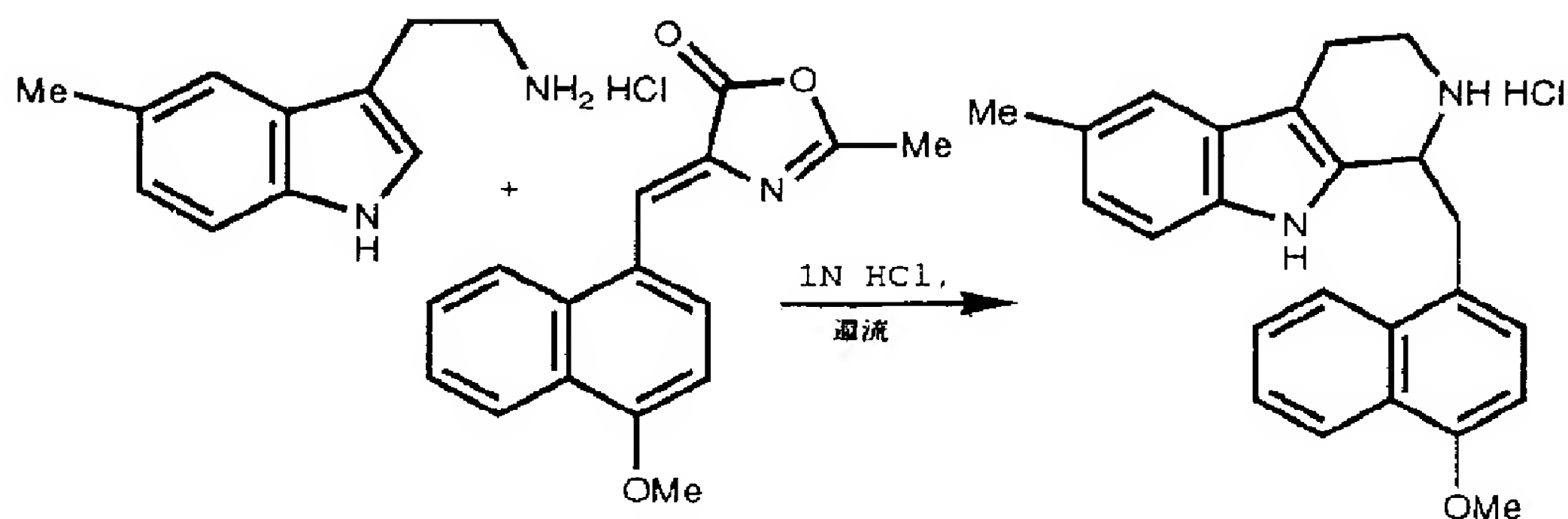
実施例 47

(+/-) 6-メチル-1-(1-(4-メトキシ-ナフタレニル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



無水酢酸(100 ml)中の4-メトキシ-1-ナフトアルデヒド(20.0 g, 0.107 mol)、N-アセチルグリシン(12.58 g, 0.107 mol)および酢酸ナトリウム(8.81 g, 0.107 mol)の溶液を100℃に2時間加熱した。反応

混合物を室温に冷却し、窒素雰囲気下で10時間撹拌した。混合物を氷(250 ml)上に撹拌しながら注いだ。生成物を濾過により単離し、水(3×50 ml)およびジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄し、減圧下で乾燥した(3.16 g)。



1N HCl(20 ml)中の上記で製造したアザラクトン(2.00 g, 7.5 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.18 g, 5.62 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50 ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により、所望の生成物1.42 gを青白色の固体として得た(融点=271.7℃)。

分析	計算値	実測値
C	73.36	73.60
H	6.41	6.51
N	7.13	7.20

実施例 48

(+/-)6-メチル-1-(1-(2-メトキシ-ナフタレニル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

無水THF(150 ml)中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(11.05 g, 32.2 mmol)の冷却溶液(-78℃)にn-ブチルリチウム(ヘキサン中の1.6 M溶液20.14 ml, 32.2 mmol)をシリンジにより滴加した。滴加が完了したら、溶液をこの温度で15分間攪拌した。THF(75 ml)中の2-メトキシ-1-ナフトアルデヒド(5.0 g, 26.9 mmol)、をこの溶液に添加漏斗により滴加した。滴加が完了したら、溶液を室温に加温し、14時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液(100 ml)を加え、混合物をジエチルエーテルと水の間に分配した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製の残留物をプラグ濾過(シリカゲル、溶出液：40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、生成物5.0 gをエノールエーテルの混合物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

ジエチルエーテル(50 ml)中の上記で製造したエノールエーテル(5.0 g, 23.3 mmol)の溶液を水(1.0 ml)および過塩素酸(60%溶液1.5 ml)で処理した。この溶液を室温で72時間攪拌した。溶液をクロロホルム(100 ml)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中性化した。混合物をクロロホルム(3×100 ml)で抽出し、集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液：5%ジエチルエーテル/ヘキサン)により精製し、(2-メトキシ-1-ナフチル)-アセトアルデヒド(1.79 g)を無色の油状物として得た。

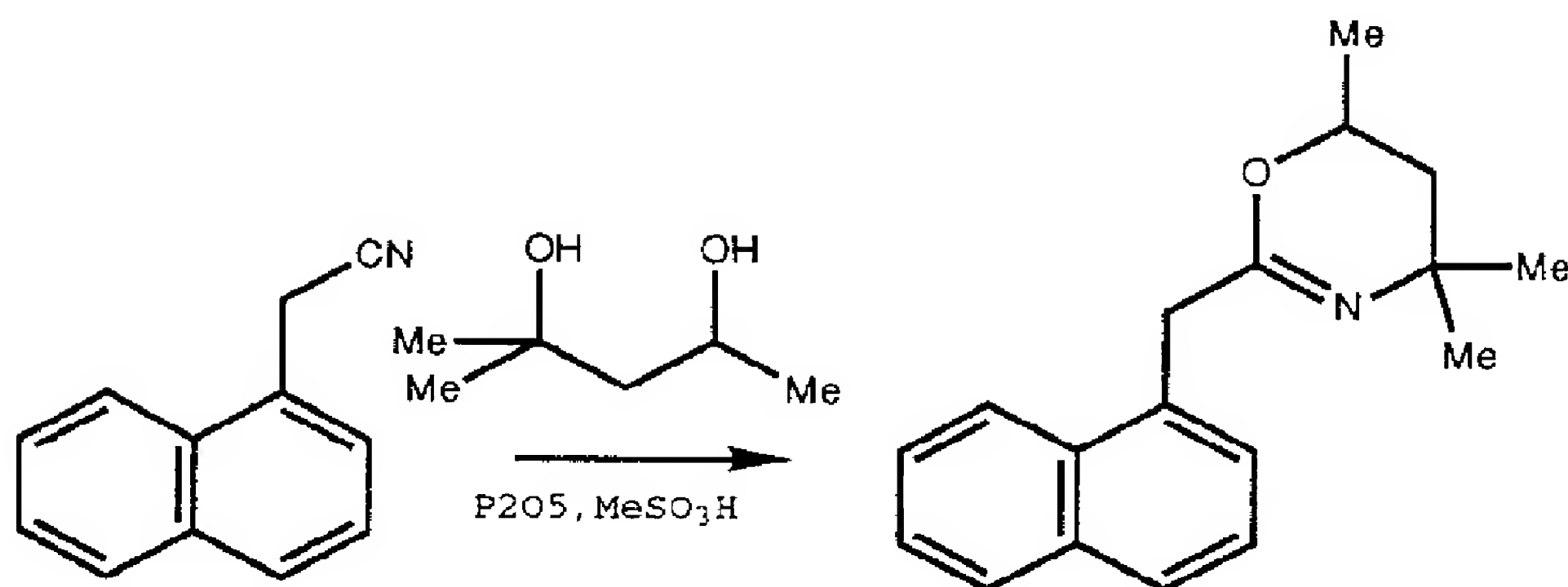
エチルアルコール(20 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(947 mg, 4.49 mmol)の溶液を攪拌しながら、(2-メトキシ-1-ナフチル)-アセトアル

デヒド(1.0 g, 4.49 mmol)を加えた。溶液を窒素雰囲気下で40時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。エチルアルコール/2-ブタノンからの再結晶により生成物(705 mg)を青白色の固体として得た(融点=245.3℃)。

分析	計算値	実測値
C	73.36	73.29
H	6.41	6.64
N	7.13	7.12

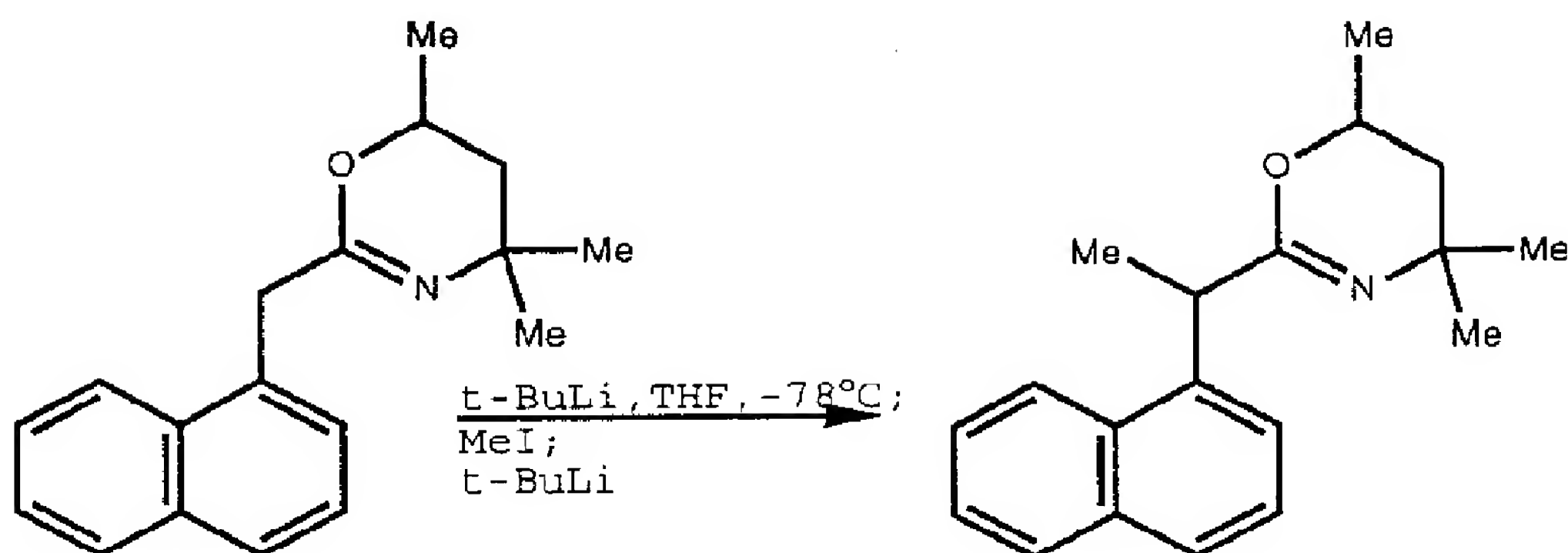
実施例49

(+/-)6-メチル-1-(1-(1-ナフタレニル-1-エチル)-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール
(Z)2-ブテンジオエートの製造

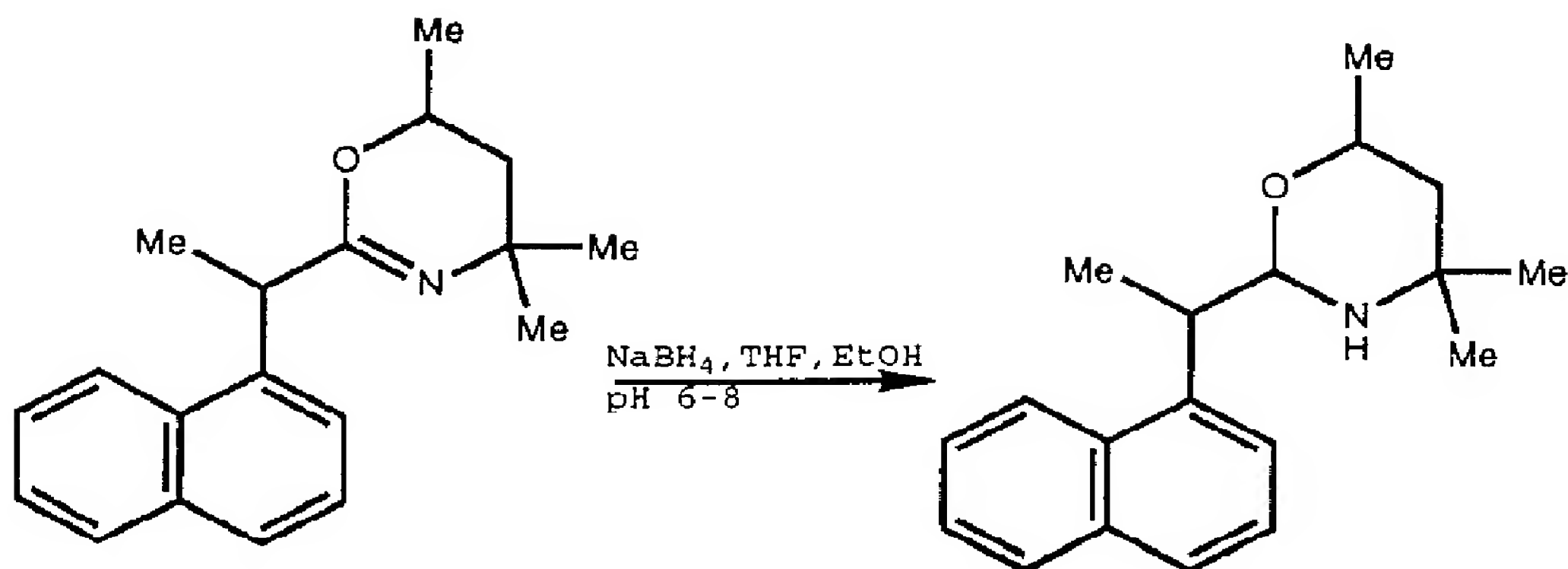


メタンスルホン酸(215 ml)の溶液に五酸化リン(31.8 g)を撹拌しながらゆっくりと加えた。添加が完了したら、混合物を窒素雰囲気下で均一になるまでさらに2時間撹拌した。この溶液に1-ナフチルアセトニトリル(50 g, 0.3 mol)を一度に加えた後、2-メチル-2,4-ペンタンジオール(76.4 ml, 0.6 mol)を、温度を25℃から30℃の間に維持する速度で滴加した(1時間)。滴加が完了したら、反応混合物を室温で10時間撹拌し、氷(500 g)上に注いだ。混合物を、温度が35℃以下に保つ速度で水酸化ナトリウム溶液(50%)加えて塩基性にした。混合物をジエチルエーテル(3×250 ml)で抽出し、集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して緑色の固体を得た。酢酸エチルからの再結晶により生成物(28.29 g)を得、これをそれ以上精製するこ

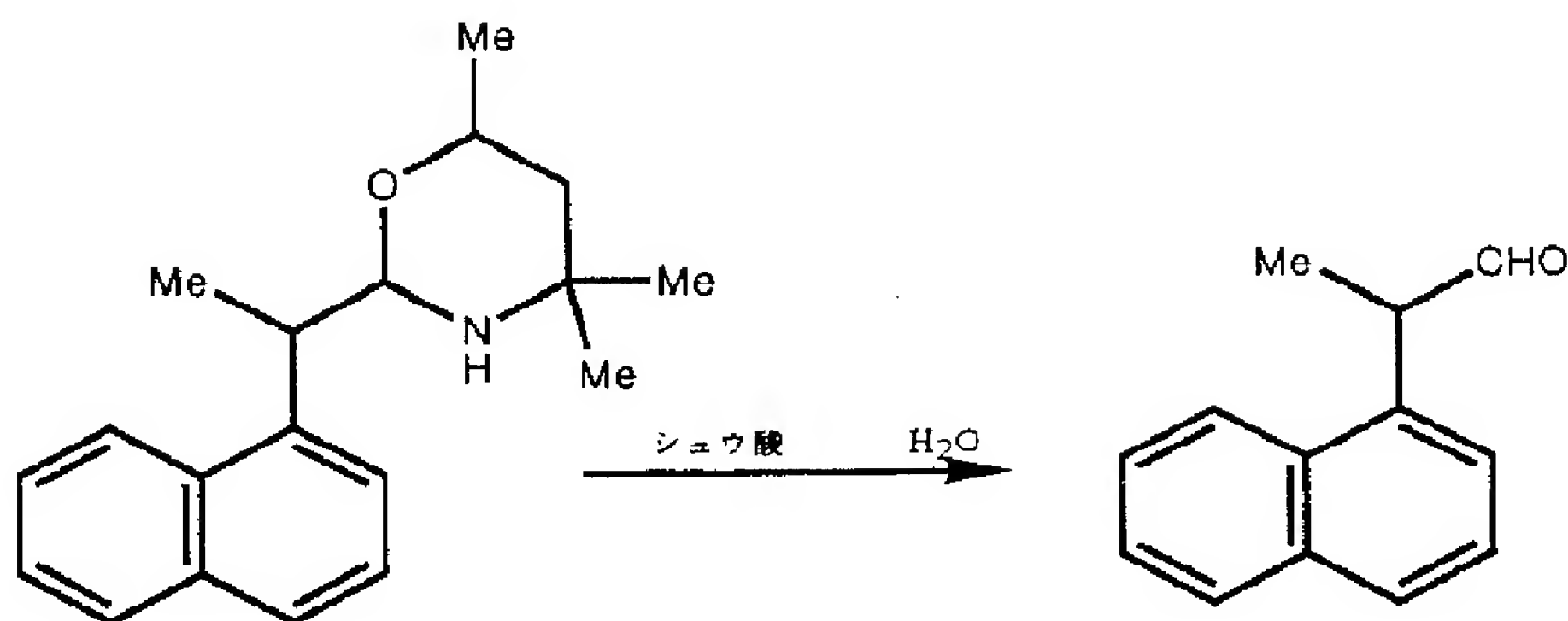
となく使用した。



THF (475 ml)中の、先に製造した「イソキサザン？」(28.3 g, 0.106 mol)の冷却溶液(-78°C)を窒素雰囲気下で撹拌しながら、 t -ブチルリチウム溶液(68.4 ml, ペンタン中1.7 M, 0.116 mol)をシリンジにより15分間かけて滴加した。滴加が完了したら、この橙色の溶液を -78°C で30分間撹拌した。ヨウ化メチル(6.6 ml, 0.106 mol)をシリンジにより滴加し、得られた溶液をさらに -78°C で45分間撹拌した。 t -ブチルリチウム(68.4 ml, ペンタン中1.7 M, 0.116 mol)を15分間かけて滴加し、橙色の溶液を2時間撹拌した。混合物を氷／水(500 ml)中に注ぎ、5 N HCl溶液でpH 2～3に酸性化した。混合物をジエチルエーテル(2×100 ml)で抽出し、これら抽出物を除いた。水相を、必要なら氷で混合物を冷却しながら、水酸化ナトリウム溶液(50%)で塩基性にした。塩基性の水相をジエチルエーテル(2×200 ml)で抽出し、集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して濃縮し、生成物を油状物の固体(13.15 g)として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

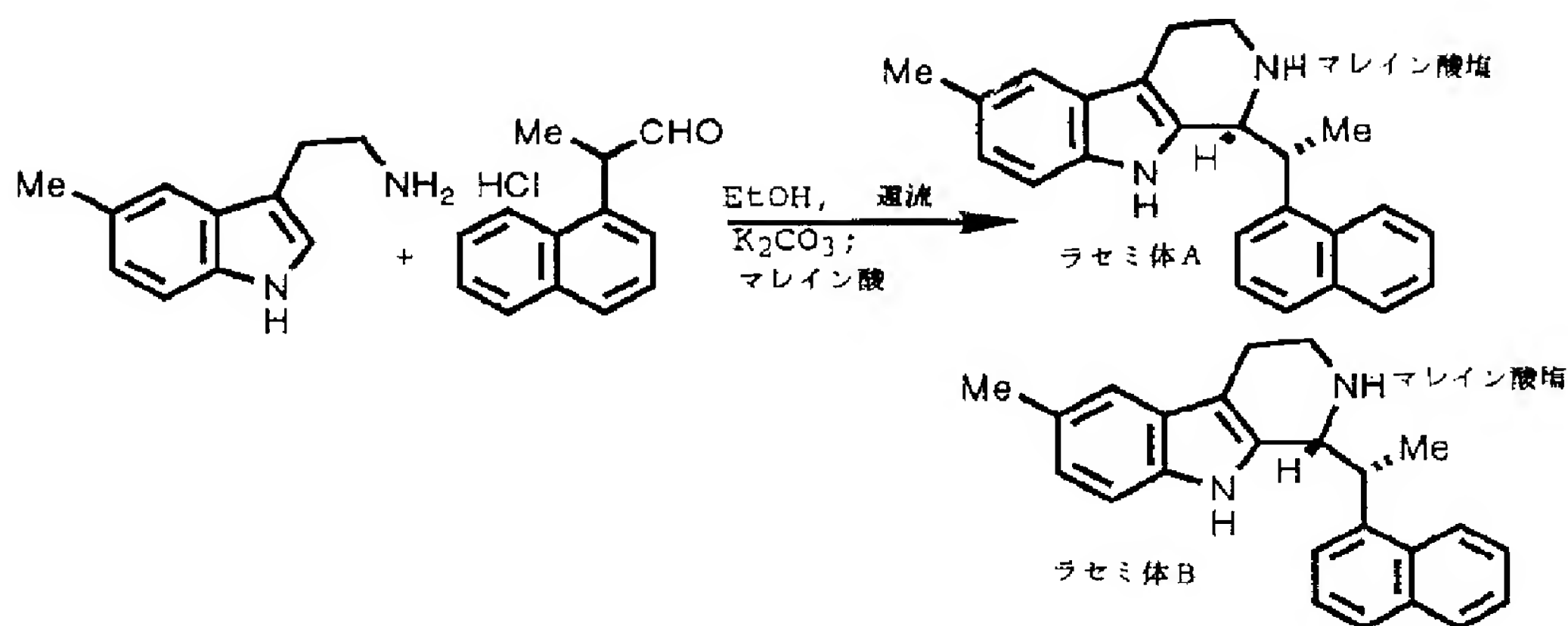


THF (100 ml) およびエチルアルコール (100 ml) 中の先の生成物 (13.15 g, 46.7 mmol) の冷却溶液 (-40°C) を攪拌しながら、5 N HCl 溶液を pH 7 まで加えた。分離フラスコ中、ホウ水素化ナトリウム (2.52 g, 65.8 mmol) の溶液を、50% 水酸化ナトリウム 1 滴を加えた水 (20 ml) 中に溶解した。ホウ水素化ナトリウム溶液および 5 N HCl 溶液を、温度を -35°C と -45°C の間に維持する速度で、pH を 6 ~ 8 に保つように少量ずつ交互にこの反応混合物に加えた。添加が完了したら、反応混合物を約 2 時間かけて室温へと加温した。反応混合物を水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジエチルエーテルで抽出した ($3 \times 100\text{ ml}$)。集めた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、溶媒留去により粗製物 (13.2 g) を粘稠な油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。



水 (380 ml) 中の、先の反応により得た粗製物 (13.2 g, 46.6 mmol) およびシュウ酸二水和物 (19.1 g, 152 mmol) の混合物を 12 時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、クロロホルムで抽出した ($2 \times 100\text{ ml}$)。集めた有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過して濃縮し、アルデヒドを橙色の油状

物として得た。減圧下での蒸留(Kugelrohr)により、純粋なアルデヒド(1.97 g)を青白色の油状物として得た。



95%エチルアルコール中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(1.11 g, 5.27 mmol)および2-(1-ナフチル)プロピオンアルデヒド(0.97 g, 5.26 mmol)の溶液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液とクロロホルムの間に分配した。クロロホルム相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム中の25%メチルアルコール)に付し、高いR_f値の異性体529 mgおよび低いR_f値の異性体200 mgを得た。各ジアステレオマーを別々に酢酸エチルに溶解し、過剰のマレイン酸で処理した。マレイン酸塩を濾過により単離して、異性体A 570 mgおよび異性体B 30 mgを得た。

異性体Aのデータ: m/e = 340

分析	計算値	実測値
C	73.66	73.64
H	6.18	6.13
N	6.14	6.44

異性体Bのデータ: m/e = 340

分析	計算値	実測値
C	73.66	73.41
H	6.18	6.04
N	6.14	5.89

実施例 50

(+/-)6-(1,1-ジメチルエチル)-1-(1-ナフタレニル-1-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

塩酸塩の製造

4-クロロブチルクロリド(300 g, 2.13 mol)を乾燥THF(3 L)に溶解した。この溶液に2,6-ルチジン(252 ml)、次いで5% Pd/C(30 g)を加えた。この混合物をパーの水素添加装置に入れ、60 psiの水素下で6時間振盪した。この混合物を窒素でパージし、濾過して、THF(500 ml)で触媒を洗い、室温で減圧下に濃縮した。蒸留により、4-クロロブタナール(148.3 g)を無色の液体として得た。

クロロホルム(250 ml)中の4-イソプロピルフェニルヒドラジン塩酸塩一水和物(15.3 g, 91.95 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム水溶液(250 ml)を加えた。混合物を有機相が均一になるまで30分間攪拌し、クロロホルム(2×200 ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール(200 ml)および水(5 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(6.72 g, 82 mmol)および4-クロロブタナール(8.7 g, 82 mmol)で処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、100℃に予熱した。加熱を18時間続けた。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(体積比75/25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム中の0~25%メタノールのグラジエント)により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300 ml)に溶解し、乾燥HClガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(

50 ml)およびジエチルエーテル(100 ml)で洗浄し、乾燥して5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(9.8 g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

95%エチルアルコール中の5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(1.24 g, 5.19 mmol)および2-(1-ナフチル)プロピオンアルデヒド(0.95 g, 5.16 mmol)の溶液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を炭酸カリウム水溶液とクロロホルムの間に分配した。クロロホルム相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の25%メチルアルコール)に付し、低い R_f 値の不純物である異性体400 mgとともに高い R_f 値の異性体500 mgを得た。主生成物のジアステレオマーを酢酸エチルに溶解し、過剰のマレイン酸で処理した。マレイン酸塩を濾過により単離して、標題の生成物400 mgを青白色の固体として得た。 $m/e = 369$

分析	計算値	実測値
C	73.36	74.58
H	6.66	6.64
N	5.78	5.81

実施例 5.1

(+/-)6-メチル-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-

テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

無水酢酸(147 ml)中の1-ナフトアルデヒド(25.0 g, 0.16 mol)、N-アセチルグリシン(19.0 g, 0.162 mol)および酢酸ナトリウム(13.1 g, 0.160 mol)の溶液を100℃に4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(300 ml)上に撹拌しながら注いだ。生成物を濾過により単離し、水(3×50 ml)およびジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄し、減圧下で乾燥した(11.82 g)。

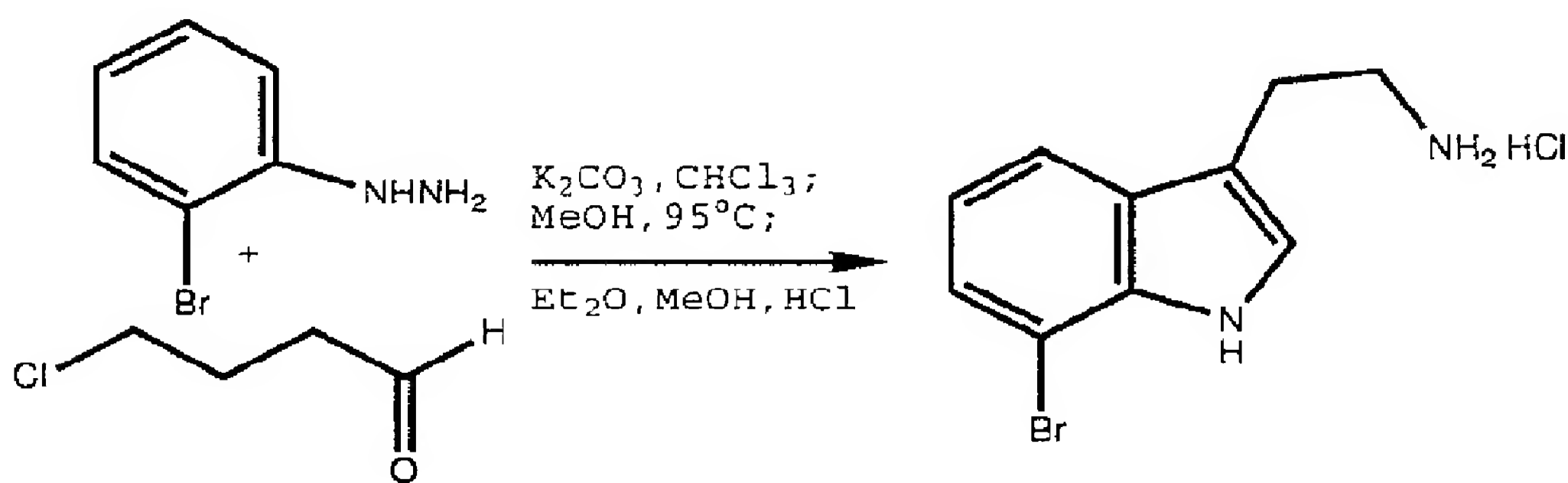
1N HCl(50 ml)中の上記で製造したアザラクトン(3.15 g, 13.3 mmol)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.0 g, 9.5 mmol)の懸濁液を窒素

雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50 ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50 ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により、所望の生成物1.94 gを青白色の固体として得た。

分析	計算値	実測値
C	76.12	76.03
H	6.39	6.22
N	7.72	7.52

実施例52

(+/-)8-ブロモ-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-
テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



クロロホルム(500 ml)中の2-ブロモフェニル-ヒドラジン塩酸塩(25.8 g, 115 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム溶液(500 ml)を加えた。混合物を有機相が均一になるまで30分間攪拌し、クロロホルム(2×200 ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール(100 ml)に溶解し、4-クロロブタナール(実施例4に記載の如く製造した)(12.3 g, 115 mmol)でゆっくりと処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。加熱を18時間続けた。得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール(体積比75/25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュク

ロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の0~25%メタノールのグラジエント)

により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300ml)に溶解し、乾燥HClガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(50ml)およびジエチルエーテル(100ml)で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩(3.6g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

1N HCl(100ml)中の(実施例5の記載の如く製造した)アザラクトン(5g, 6.53mmol)および7-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.50g, 5.44mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により、所望の生成物260mgを青白色の固体として得た。(融点=231~233℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	61.77	61.48
H	4.71	4.63
N	6.55	6.73

実施例53

(+/-)8-ブロモ-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-

テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

クロロホルム(500ml)中の2-ブロモフェニル-ヒドラジン塩酸塩(25.8g, 115mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム溶液(500ml)を加えた。混合物を有機相が均一になるまで30分間攪拌し、クロロホルム(2×200ml)で抽出した。集めた有機相を濃縮してヒドラジン遊離塩基を黄色の油状物として得た。この油状物をメタノール(100ml)に溶解し、4-クロロブタナール(実施例4に記載の如く製造した)(12.3g, 115mmol)でゆっくりと処理した。この混合物を密閉可能な試験管に入れ、窒素で10分間パージした

。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。加熱を18時間続けた。

得られた暗色の溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルム／メタノール(体積比75／25)と炭酸ナトリウム水溶液の間に分配した。有機相を濃縮し、粗製のインドールエタンアミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液：クロロホルム中の0～25%メタノールのグラジエント)により精製した。生成物を含む画分を集めて濃縮した。油状物を1%メタノールを含むジエチルエーテル(300ml)に溶解し、乾燥HClガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール(50ml)およびジエチルエーテル(100ml)で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩(3.6g)を青白色の固体として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

1N HCl(100ml)中の(実施例5の記載の如く製造した)アザラクトン(55g, 6.53mmol)および7-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.50g, 5.44mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により、所望の生成物260mgを青白色の固体として得た。(融点=231～233℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	61.77	61.48
H	4.71	4.63
N	6.55	6.73

実施例54

(+/-)8-メトキシ-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-
テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

THF(600ml)中の2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(14.44g, 8.3mmol)の冷却懸濁液(0℃)を攪拌しながら、実施例5の記載の如く製造した

4-クロロブタナール(9.0 g, 84 mmol)を加えた後、THF(20 ml)中のトリエチルアミン(8.6 g, 85 mmol)を滴加した。滴加が完了したら、冷却浴を外し、この溶液を1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF(100 ml)で洗浄した。集めた濾液を濃縮して橙色の油状物とし、これをメタノール(150 ml)および水(5 ml)に溶解した。この溶液を密閉可能な試験管に移し、窒素で10分間パージした。この試験管を密閉して油浴中に置き、95℃に予熱した。14時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を飽和炭酸カリウム水溶液と3:1のクロロホルム:2-プロパノールの間に分配した。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム中の15%メタノール、0.2% NH_4OH)により精製した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、乾燥HClで処理して濃縮し、7-メトキシトリプタミン塩酸塩(4.04 g)を安定な泡状物として得、これをこれ以上精製することなく使用した。

1N HCl(100 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載の如く製造した)(1.30 g, 5.5 mmol)および7-メトキシトリプタミン塩酸塩(1.08 g, 4.8 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(880 mg)として単離した。(融点=226~227℃、分解)。

分析	計算値	実測値
C	70.73	70.61
H	5.72	5.77
N	6.11	6.03

実施例 5.5

(+/-)6-ブロモ-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-
テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

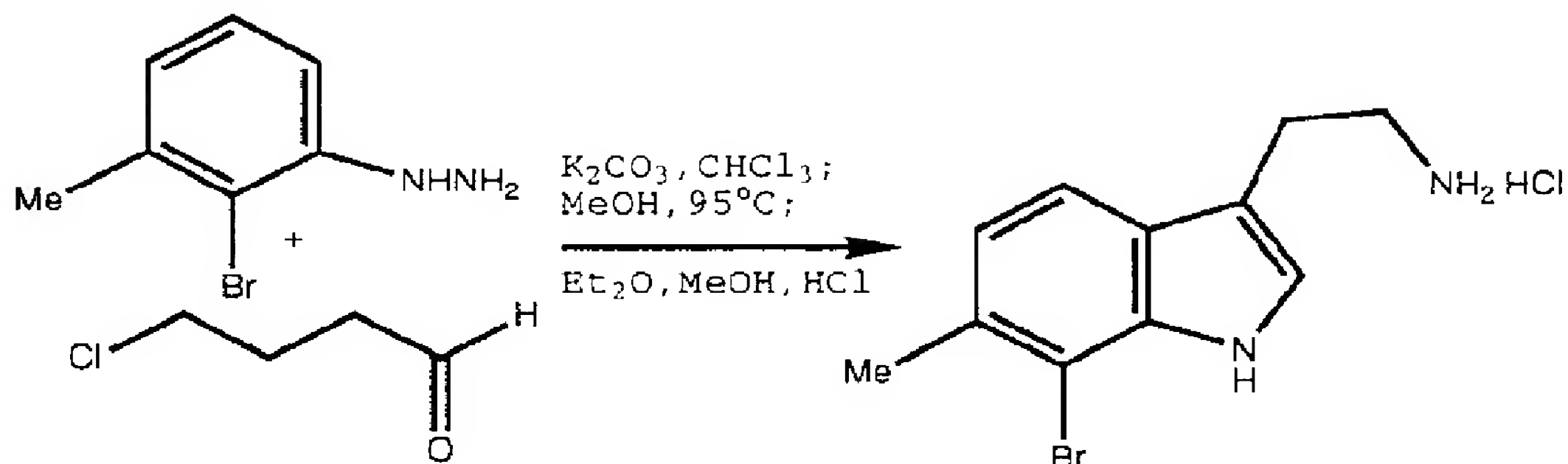
1 N HCl(100 ml)中の(実施例5に記載の如く製造した)アザラクトン(1.4 g, 5.9 mmol)および5-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.77 g, 6.4 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(540 mg)として単離した。(融点=234~235℃、分解)。m/e=390。

分析	計算値	実測値
C	61.55	61.38
H	4.57	4.64
N	5.52	5.29

実施例56

(+/-)7-メチル-8-ブロモ-1-(1-ナフタレニルメチル)-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

2-ブロモ-3-メチルアニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例7における2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩についての記載の如く、2-ブロモ-3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(23 g)を製造した。



2-ブロモ-3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩を出発物質として使用すること以外は、実施例7における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載した如く、6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(2.42g)を製造した。

1N HCl(70ml)中のアザラクトン(実施例5に記載の如く製造した)(1.07g, 4.51mmol)および6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩(1.22g, 4.21mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で65時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、乾燥HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩(840mg)として単離した。(融点=276~279℃、分解)。

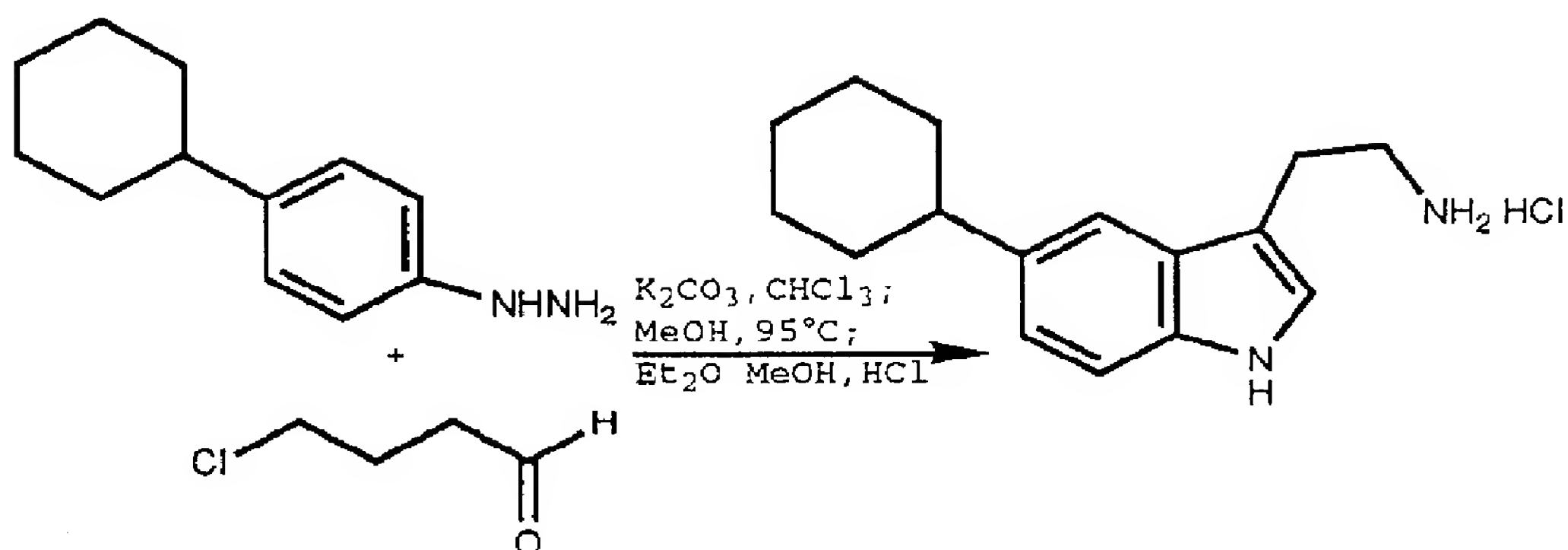
分析	計算値	実測値
C	62.53	62.79
H	5.02	4.96
N	6.34	6.19

実施例57

(+/-)6-シクロヘキシル-1-(1-ナフタレニルメチル)-

1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

4-シクロヘキシル-アニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例7における2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩について記載した如く、4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩(35.6g)を製造した。



4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩を出発物質として使用すること
 以外は、実施例7における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について
 記載した如く、5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩(1.29g)を製造した。

1N HCl(70ml)中のアザラクトン(実施例5に記載の如く製造した)(1.09g, 4.59mmol)および5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩(1.28g, 4.59mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で14時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。固体をエタノールからの再結晶(2×)により、所望の生成物690mgを青白色固体の塩酸塩として得た。m/e = 395。

分析	計算値	実測値
C	78.03	78.26
H	7.25	7.06
N	6.50	6.48

実施例58

(+/-)2,6-ジメチル-1-(1-ナフタレニルメチル)-1,2,3,4-
 テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

実施例5において先に製造した、5-メチル-1-(1-ナフタレニルメチル)-
 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩(
 2.00g, 5.51mmol)の水溶液(200ml)を攪拌しながら、ギ酸(4.1ml)お
 よびホルムアルデヒド溶液(37%水溶液0.8ml)を加えた。混合物を72時間

還流加熱した。溶液を飽和炭酸カリウム溶液で塩基性にし、クロロホルム(2×100 ml)で抽出した。集めた有機相を炭酸カリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:クロロホルム)により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して粘稠な油状物とした。この油状物をジエチルエーテルに溶解し、無水HClで処理し、得られた塩酸塩を濾過により単離した。乾燥により標題の生成物(1.34 g)を得た。m/e = 340。

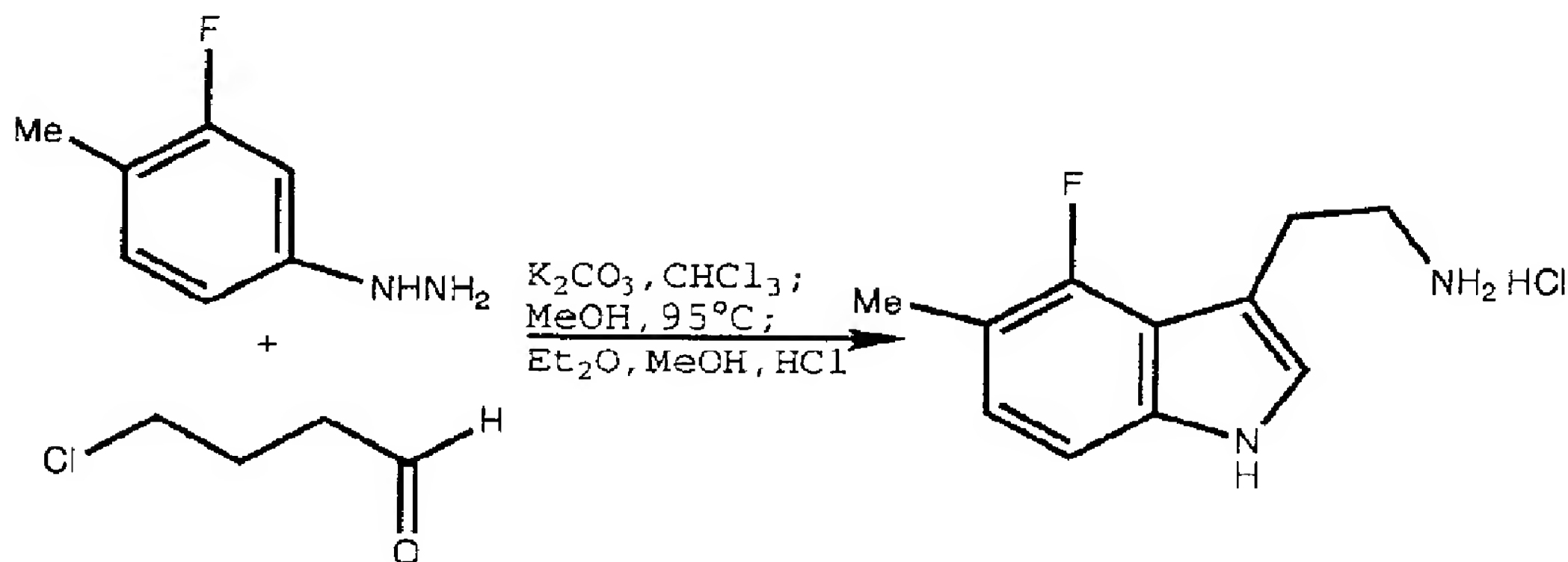
分析	計算値	実測値
C	76.48	76.58
H	6.68	6.63
N	7.43	7.28

実施例 59

(+/-)5-フルオロ-6-メチル-1-(1-ナフタレニルメチル)-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造

3-フルオロ-4-メチルアニリンを出発物質として使用すること以外は、実施例7における2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩について記載した如く、3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(21.4 g)を製造した。



3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例7における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載した如く、4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩

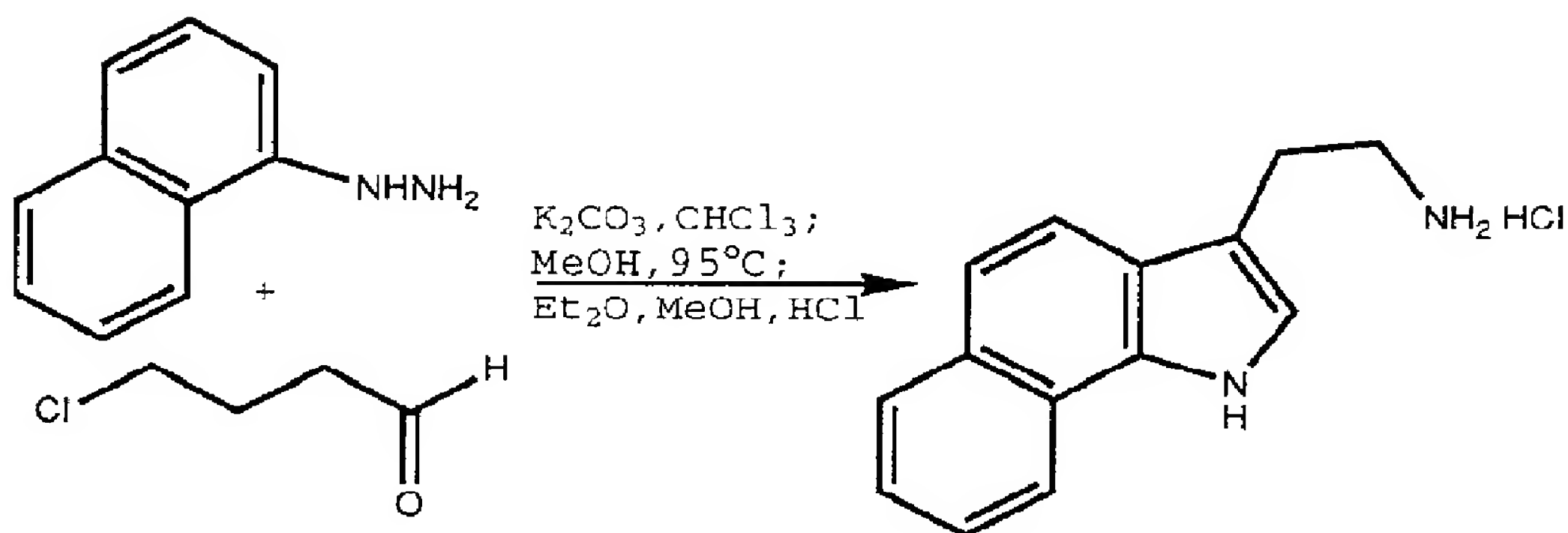
酸塩(2.20 g)を製造した。

1 N HCl(40 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載の如く製造した)(2.3 g, 9.6 mmol)および4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.2 g, 9.6 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(520 mg)として単離した。

分析	計算値	実測値
C	70.42	70.45
H	5.47	5.41
N	6.08	6.10

実施例60

(+/-)7,8,9,10-テトラヒドロ-10-(1-ナフタレニルメチル)-
11H-ベンゾ[g]ピリド[3,4-b]インドール
(Z)-2-ブテンジオエートの製造



1-ナフチル-ヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例7における5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載した如く6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩(2.85 g)を製造した。

1 N HCl(50 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載した如く製造した)(2.

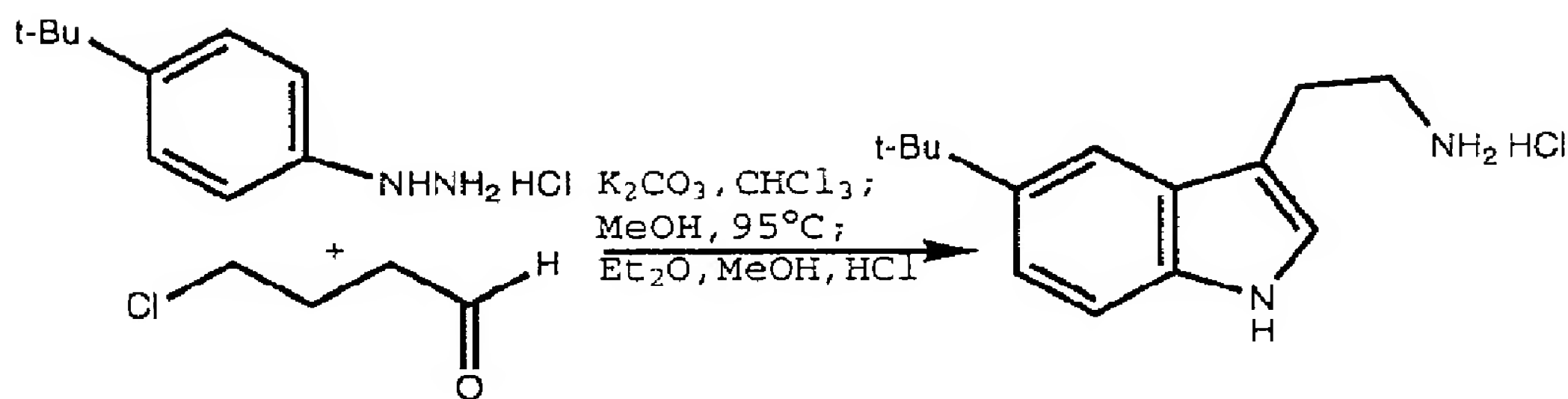
75 g, 11.6 mmol)および6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩(2.85 g, 11.6 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(300 mg)として単離した。m/e = 363。

分析	計算値	実測値
C	75.30	75.04
H	5.48	5.36
N	5.85	5.76

実施例 6 1

(+/-)6-(1,1-ジメチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-ナフタレニルメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール

(Z)-2-ブテンジオエートの製造



4-(1,1-ジメチルエチル)-フェニルヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を出発物質として使用すること以外は、実施例7において5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載した如く、5-(1,1-ジメチルエチル)-トリプタミン塩酸塩(2.95 g)を製造した。

1N HCl(50 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載した如く製造した)(1.25 g, 5.26 mmol)および5-(1,1-ジメチルエチル)トリプタミン塩酸塩(1.33 g, 5.26 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反

応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル／0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(700 mg)として単離した。 $m/e = 369$ 。

分析	計算値	実測値
C	74.36	74.08
H	6.66	6.69
N	5.78	5.69

実施例 6.2

(+/-)6-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-ナフタレニルメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造
 1 N HCl (40 ml)中のアザラクトン(実施例5に記載した如く製造した)(1.75 g, 7.38 mmol)および(実施例4に記載した如く製造した)5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩(1.76 g, 7.37 mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下で留去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液：酢酸エチル／0.2% NH_4OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩(671 mg)として単離した。 $m/e = 355$ 。

分析	計算値	実測値
C	74.02	74.08
H	6.43	6.21
N	5.95	5.83

実施例 6.3

(+/-)6,9-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-

ナフタレニルメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

クロロホルム(300 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(10.0 g, 43.2 mmol)の懸濁液を攪拌しながら、飽和炭酸ナトリウム溶液(300 ml)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。層を分離し、水層をクロロホルム(2×100 ml)

1)で逆抽出した。集めた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残留物をトルエン(300 ml)に溶解し、無水フタル酸(7.05 g, 47.6 mmol)で処理した。この溶液を14時間還流加熱して水を共沸留去した(Dean-Starkトラップによる)。溶液を室温に冷却し、濃縮して粗製物を青白色の泡状物として得た。エタノールからの再結晶により、生成物フタルイミド(13.52 g)を白色の固体として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

乾燥THF(50 ml)中の水素化カリウム(油中に25%に分散、8.24 g, 51.3 mmol)の冷却懸濁液(0℃)を攪拌しながら、THF(150 ml)中の上記で製造したフタルイミド(13.02 g, 42.8 mmol)の溶液を30分間かけて加えた。添加が完了した後、混合物をさらに1時間攪拌した。テトラメチルエチレンジアミン(7.7 ml, 51.3 mmol)を加えた後、ヨウ化メチル(4.0 ml, 63.8 mmol)を加えた。1時間後、反応を水(200 ml)の添加によりクエンチした後、ジエチルエーテル(2×100 ml)で抽出した。集めた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して生成物を黄色の固体(14 g)として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

メタノール(85 ml)中の先の工程で製造したフタルイミド(14 g, 42.8 mmol)の溶液をヒドラジン(3.4 ml, 109 mmol)で処理した。混合物を2時間還流加熱した。混合物を室温に冷却し、濃HCl(7 ml)およびメタノール(25 ml)で処理した後、さらに14時間還流加熱した。室温に冷却した後、混合物をクロロホルム(200 ml)と飽和炭酸ナトリウム溶液(200 ml)の間に分配した。水層をさらにクロロホルム(2×100 ml)で抽出し、有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム中の0~25%メタノール/0.2% NH₄OH)により精製

した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、無水HClで処理した。生成物1,5-ジメチルトリプタミン塩酸塩(6.08g)を濾過により黄褐色の固体として単離し、それ以上精製することなく使用した。

1N HCl(50ml)中の実施例5に記載した如く製造したアザラクトン(1.06g, 4.45mmol)および1,5-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.00g, 4.47mmol)の懸濁液を窒素雰囲気下で48時間還流加熱した。反応混合物を室温に冷却し、粗製物を濾過により単離した。褐色の固体をイソプロピルアルコール(3×50ml)で摩砕し、ジエチルエーテル(3×50ml)で洗浄した。エタノールからの再結晶により、所望の生成物710mgを青白色の固体として得た。

分析	計算値	実測値
C	76.48	76.78
H	6.68	6.58
N	7.43	7.50

実施例64

(-)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-ナフタレニルメチル)-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造
キシレン(65ml)中の6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(3.14g, 16.9mmol)の溶液を攪拌しながら、(S)-N,N-ジメチル-N'-(1-tert-ブトキシ-3-メチル)-2-ブチルホルムアルデヒド(3.79g, 17.7mmol)、次いでショウノウスルホン酸(200mg)を加えた。得られた溶液を72時間還流加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 1:3:6のトリエチルアミン: 酢酸エチル: ヘキサン)により精製した。生成物を含む画分をプールして濃縮し、生成物のホルムアミジン(5.99g)を粘稠な油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

THF(10ml)中の水素化カリウム(油中に25%に分散、829mg, 20.2mmol)の冷却懸濁液(0℃)を攪拌しながら、THF(45ml)中の上記で製造した

ホルムアミジン(5.99 g, 16.8 mmol)を加えた。この混合物にテトラメチルエチレンジアミン(3.0 ml, 20.2 mmol)、次いでクロロメチルメチルエーテル(1.9 ml, 25.2 mmol)を加えた。混合物をさらに1時間攪拌し、水(50 ml)で処理した。混合物をジエチルエーテルと水の間で分配し、層を分離した。水相を

ジエチルエーテル(2 × 100 ml)で抽出し、有機相を集め、炭酸カリウムで乾燥し、濃縮して生成物(6.73 g)を橙色の油状物として得、これをそれ以上精製することなく使用した。

乾燥THF(55 ml)中の先に製造したホルムアミジン(3.36 g, 8.4 mmol)の冷却溶液(-78℃)を攪拌しながら、n-BuLi(ヘキサン中の1.7 M溶液5.4 ml, 9.18 mmol)を5分間かけて滴加した。この溶液を-78℃でさらに1時間攪拌し、乾燥THF(10 ml)中の1-クロロメチルナフタレン(1.62 g, 9.18 mmol)で処理した。溶液を-78℃でさらに4時間攪拌し、室温へと一晩加温した。湿潤THFを加え(50 ml)、溶液を減圧下で濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解して、水洗した。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗製物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 1:3:6のトリエチルアミン:酢酸エチル:ヘキサン)により精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して生成物(3.48 g)を粘稠な油状物(m/e = 539)として得、それ以上精製することなく使用した。

THF(30 ml)中の上記で製造したメトキシメチルインドール(3.48 g, 6.45 mmol)の溶液を攪拌しながら、2N HCl(30 ml)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、ジエチルエーテルと水の間で分配した。水相をジエチルエーテル(2 × 50 ml)で逆抽出し、集めた有機相をブラインで洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をTHF(20 ml)に溶解し、2N 水酸化ナトリウム(6 ml)で処理した。2時間後、反応混合物をクロロホルム(2 × 100 ml)で抽出した。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して生成物(2.68 g)を粘稠な油状物として得た。(m/e = 495)。

エタノール(100 ml)中の、先に製造したホルムアミジン(2.68 g, 5.41 mmol)の冷却溶液(0℃)を攪拌しながら、水(12 ml)次いで酢酸(12 ml)およ

びヒドラジン-水和物(22 ml)を加えた。反応容器をフリーザー(-10℃)中に72時間静置した。混合物を室温に加温し、減圧下で濃縮した。粗製物をクロロホルム(300 ml)に溶解し、水洗した(3×50 ml)。有機相を炭酸ナトリウムで乾燥し、粘稠な油状物に濃縮した。この油状物をジエチルエーテルに溶解し、無水HClで処理した。塩酸塩(1.50 g)を濾過により単離した。エタノール(2×)からの再結晶により、一定の旋光度を有する物質を得た。キラルHPLCによりエナンチオマー純度が>95% eeであると確認された。 $m/e = 326$ 。

非旋光度 @ 589 nm = -40.21 (ピリジン, $c = 1$)

非旋光度 @ 365 nm = +80.43 (ピリジン, $c = 1$)

分析	計算値	実測値
C	76.12	75.96
H	6.39	6.56
N	7.72	7.44

実施例 65

6-メチル-1-[(4-ジメチルアミノ-ナフタレニル)-メチル]-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール

二塩酸塩-水和物の製造

乾燥THF(150 ml)中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド(10.32 g, 30.1 mmol)の冷却懸濁液(-78℃)を攪拌しながら、n-BuLi溶液(18.8 ml, 1.6 M, 30.1 mmol)シリンジにより滴加した。この橙色の懸濁液を-78℃で15分間攪拌した。THF(75 ml)中の4-ジメチルアミノ-1-ナフトアルデヒド(5.00 g, 25.1 mmol)の溶液をこのイリドに10分間かけて滴加した。反応混合物を徐々に室温へと加温し、14時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(100 ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(3×50 ml)で抽出した。集めた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより生成物(5.43 g)をオレフィン異性体の混合物として得、これをそれ

以上精製することなく使用した。

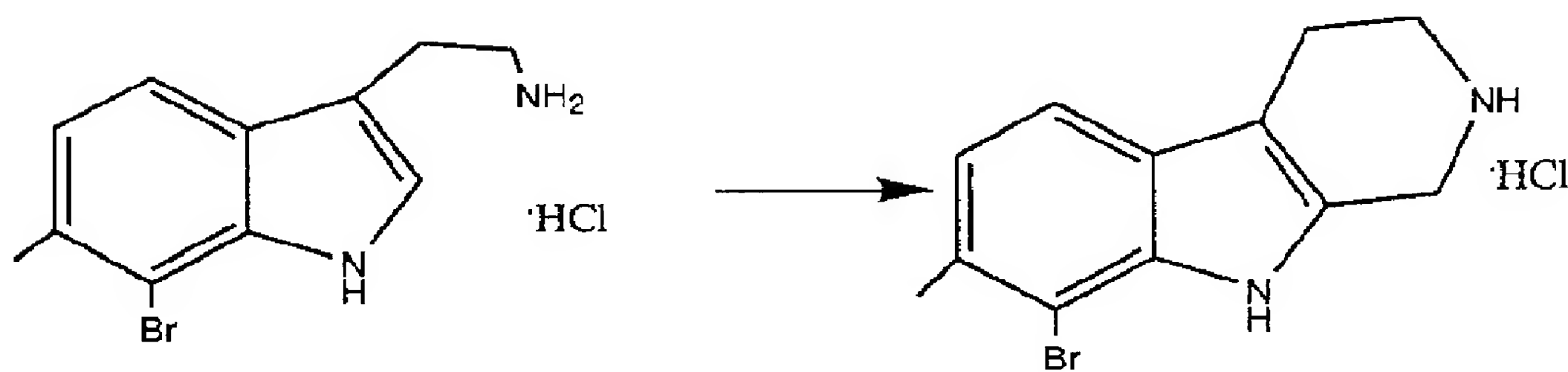
アセトニトリル(20 ml)および1 N HCl溶液(150 ml)中の5-メチルトリプタミン塩酸塩(695 mg, 3.3 mmol)および1-メトキシ-4'-ジメチルアミノ-ベンゾスチレン(1.00 g, 4.4 mmol)の混合物を96時間還流加熱し、4

時間目に濃HCl 1 mlを加えた。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液で中性化し、クロロホルムで抽出した。集めた有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶出液: 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)に付した。生成物を含む画分をプールし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。生成物をろ過により二塩酸塩一水和物(1.22 g)として単離した。融点、231.3℃。

分析	計算値	実測値
C	65.21	65.30
H	6.79	6.60
N	9.13	9.03

実施例 6.6

7-メチル-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-
ピリド[3,4b]-インドール



6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン塩酸塩 3.0 gを加温した水に溶解した。グリオキシル酸一水和物(1.0 g)の水溶液を加えた。この溶液を水酸化カリウムかまたは塩酸を用いてpH 4に調整した。固体を水に懸濁し、濃HClをゆっくりと加えた。混合物を煮沸した。固体を集め、水で洗浄して真空乾燥した。固体を1 N NaOHとクロロホルムの間に分配した。有機部分を乾燥し、濃縮して残留物とし、これをクロロホルム中のメタノールを

用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。所望の画分をプールし、濃縮して固体とし、これをメタノールに溶解し、HClガスで処理してエーテルで希釈した。固体を集め、エーテルで洗浄して乾燥した。

収率：48%

融点：321℃

元素分析：C, 47.83; H, 4.89; N, 9.30

実施例 67

8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

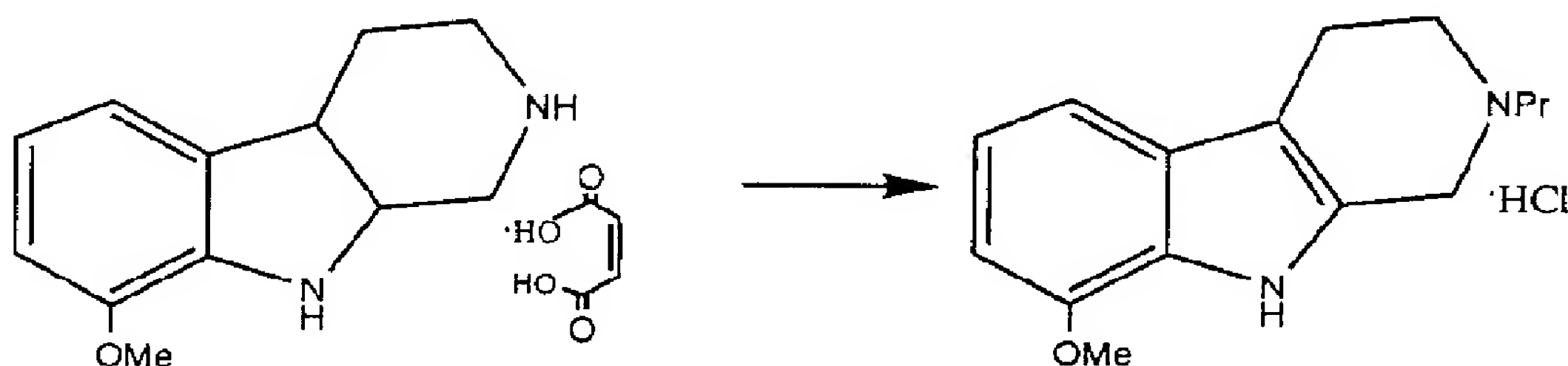
出発物質が7-メトキシ-1H-インドール-エタンアミンであること以外は、実質的に実施例66の方法を用いて所望の生成物を製造した。

融点：207~209℃

元素分析：C, 60.17; H, 5.56; N, 8.60

実施例 68

8-メトキシ-2(N)-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-
ピリド[3,4b]-インドール



実質的に実施例66に記載した如く8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドールの試料を製造した。このインドールの試料0.36gをK₂CO₃1gを接触させ、混合物を窒素でパージした。CH₃CNの試料40mlを得られた混合物に加えた。1-ヨードプロパンの試料0.12mlを加えた。混合物を窒素下に保ち、暗所で攪拌した。得られた混合物を抽出した。有機相を乾燥し、留去し、クロマトグラフィーに付した。所望の画分を留去して、メタノール：酢酸エチルに溶解した。得られた混合物を、HClガスを通気

したエーテル溶液に攪拌しながら加えた。得られた固体を真空乾燥し、再結晶し、留

去して所望の生成物を得た。

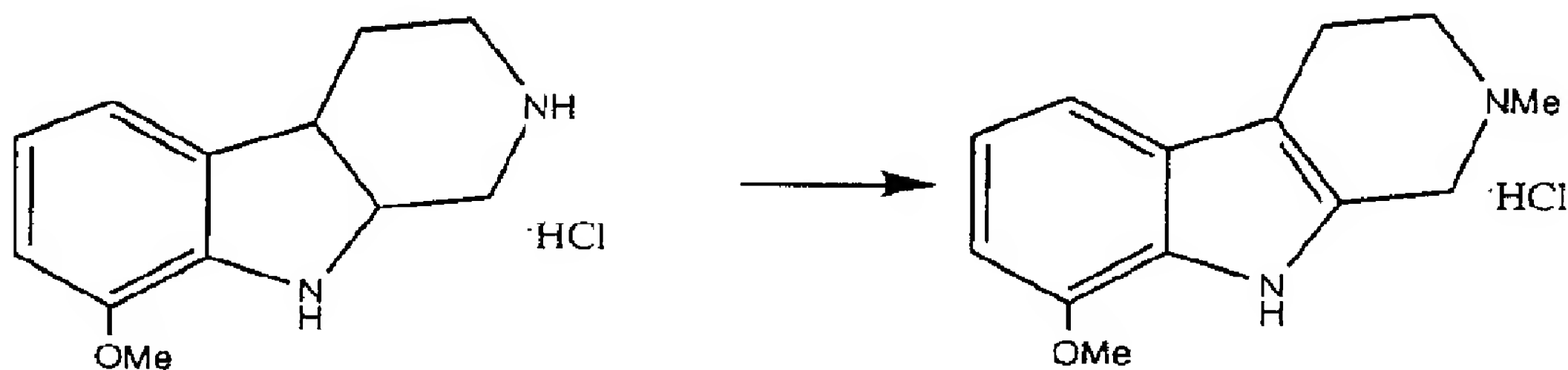
収量：0.10 g

融点：282～284℃

元素分析：C，64.45；H，7.67；N，9.91

実施例 69

8-メトキシ-2(N)-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-
ピリド[3,4b]-インドール



実質的に実施例 66 に記載した如く 8-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドールの試料を製造した。インドール(1 g)、NaOAc(0.34 g)、NaBH₃CN(0.53 g)、メタノール(50 ml)および HOAc(1.0 g)を攪拌した。CH₂Oの試料 1.36 g(メタノール中 37%，10 ml)をこのインドール混合物に加えた。

反応を酸を用いてクエンチした後、塩基性にして抽出した。有機物を乾燥し、留去し、クロマトグラフィーに付した。所望の画分を留去して、メタノール：酢酸エチルに溶解した。得られた混合物を、エーテル性 HCl に加えた。得られた固体を集め、真空乾燥した。

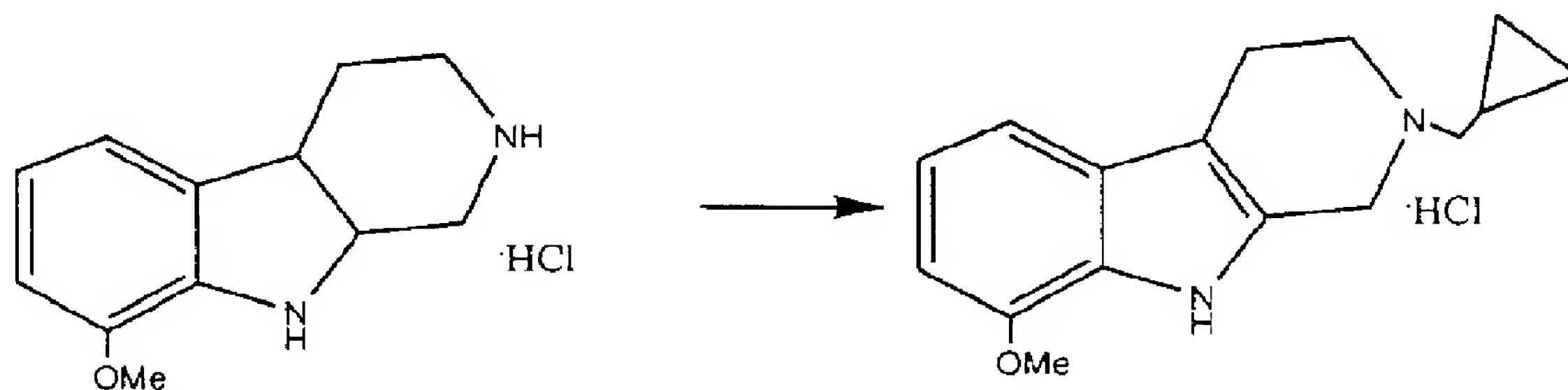
収量：0.84 g(79%)

融点：291～294℃

元素分析：C，62.06；H，6.97；N，11.32

実施例 70

8-メトキシ-2(N)-シクロプロピルメチル-1,2,3,4-
テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール



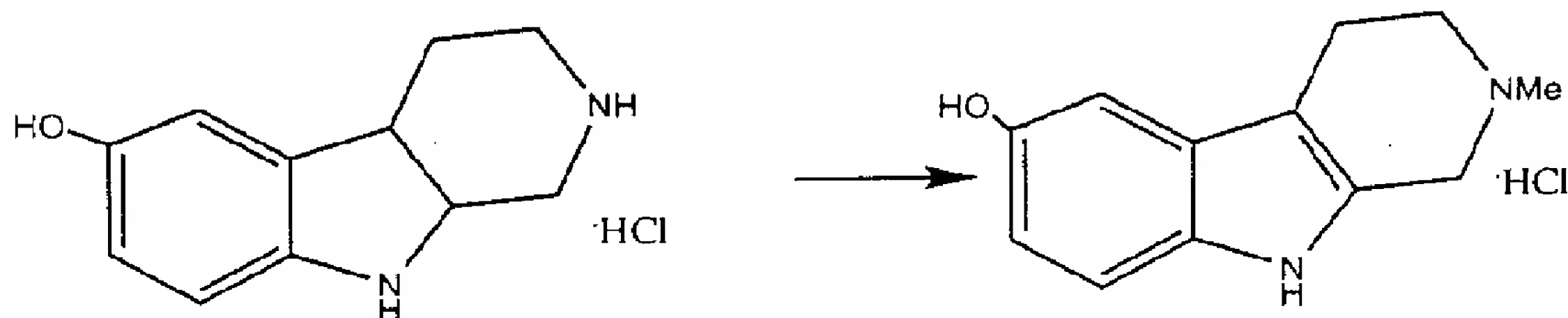
適当な試薬および実質的に実施例69に記載した方法を用いて所望の生成物を製造した。

収率：(88%)

融点：285～287℃

元素分析：C, 65.76; H, 7.47; N, 9.47

実施例71



適当な試薬および実質的に実施例69に記載した方法を用いて所望の生成物を製造し得る。

収率：(48%)

融点：321℃

元素分析：C, 47.83; H, 4.89; N, 9.30

実施例72

7,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

6,7-ジメチル-1H-インドール-エタンアミンの試料2.30gを水とイ

ソプロパノールの混合物に加熱しながら溶解した。水10 ml中のグリオキシル酸一水和物の試料1.03 gをフラスコに入れた。この溶液を冷却し、水酸化カリウムを添加して塩基性にした。反応物を48時間攪拌した。得られた固体を濾過により単離し、水洗した。固体を水50 mlに溶解し、この溶液を濃HClをゆっくりと加えることにより酸性化した。加熱を開始し、濃HCl 5 mlをさらに加えた。得られた固体を傾斜により単離し、水10 mlに溶解した。この溶液を水酸化カリウムの添加により塩基性にし、1:3 イソプロパノール:CHCl₃を用いて抽出した。有機層の分離と濃縮により粘稠な油状物を得、これをクロマトグラフィーにより精製した。この油状物を酢酸エチルに溶解し、HClガスをこの溶液に通気して塩酸塩を形成した。固体の塩酸塩を濾過により単離し、真空オーブン中で乾燥した。

収率: 54%

融点: 330°C

元素分析: C, 65.75; H, 7.29; N, 11.62

実施例 7 3

6-メチル-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-
ピリド[3,4b]-インドール

適当な試薬および実質的に実施例72に記載した方法を用いて所望の6-メチル-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドールを製造した。

収率: 57%

融点: 346°C

元素分析: C, 48.04; H, 4.68; N, 9.30

実施例 7 4

6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

適当な試薬および実質的に実施例72に記載した方法を用いて所望の6,8-ジフルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール

を製造した。

収率：5%

融点：350℃

元素分析：C, 53.90; H, 4.49; N, 11.23

実施例 75

8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール

適当な試薬および実質的に実施例72に記載した方法を用いて所望の8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドールを製造した。

収率：4%

融点：337.8℃

元素分析：C, 46.17; H, 4.26; N, 9.52

以下の化合物を実質的に実施例72に記載した方法を用いて製造した。

8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]インドール

収率：48%

融点：329.5℃

元素分析：C, 58.58; H, 5.43; N, 12.37

6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]インドール

収率：63%

融点：317.9℃

6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]インドール

収率：19%

融点：310.9℃

6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]インドール

収率：38%

融点：316.6℃

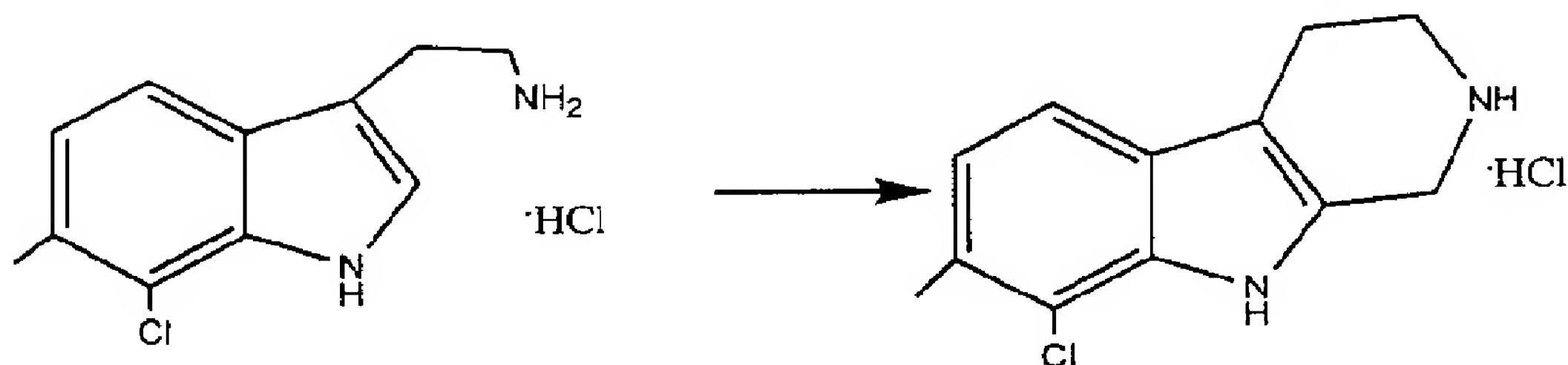
収率：54%

融点：330℃

元素分析：C，65.75；H，7.29；N，11.62

実施例 7 6

7-メチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-
ピリド[3,4-b]インドール



出発物質が6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン塩酸塩であることを除いて実質的に実施例1に記載した方法を用いて所望の生成物を製造した。

収率：70%

得られた物質をエタノール中で煮沸した。得られた生成物を集め、エタノールで洗浄して、真空乾燥した。

収率：58%

融点：330～334℃

元素分析：C，55.88；H，5.47；N，10.93

以下の化合物を実質的に上記実施例76に記載した方法を用いて製造した。

7-メチル-8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

融点：350～352℃

元素分析：C，55.65；H，5.68；N，10.39

8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール
融点：335～337℃

元素分析：C，53.93；H，4.88；N，11.09

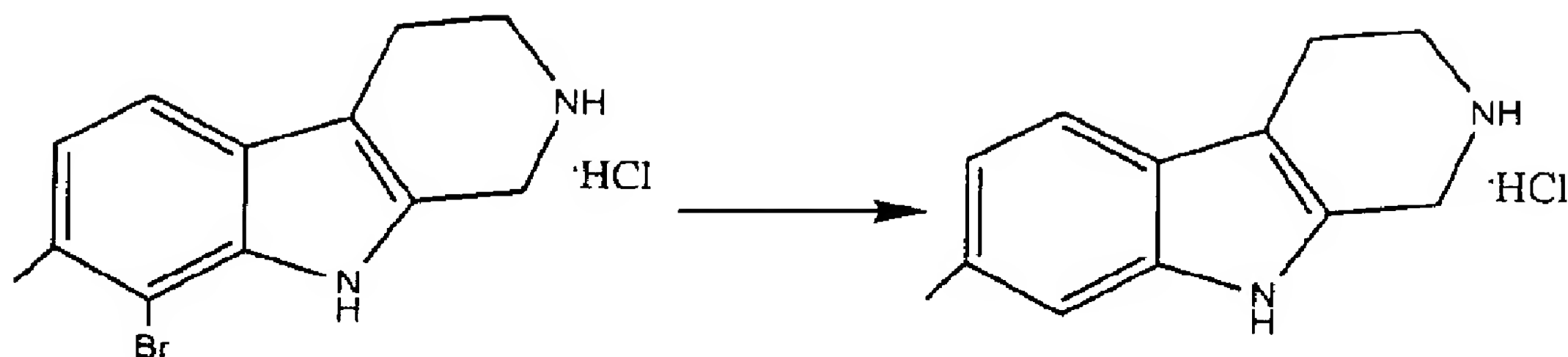
7-ブロモ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

融点：323～325℃

元素分析：C，47.85；H，4.84；N，9.08

実施例 77

7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール



7-メチル-8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドールの試料をPd/Cの存在下で水素、エタノールおよびトリエチルアミンと反応させた。得られた物質を濾過し、濃縮して抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、真空乾燥した。得られた固体をメタノールに溶解し、エーテル性HClに加えた。白色の固体を集め、Et₂Oで洗浄し、真空乾燥した。

収率：56%

融点：310～312℃

元素分析：C，64.79；H，6.89；N，12.47

実施例 78

8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-
インドール

実質的に実施例77に記載した方法を用いて所望の生成物を製造した。

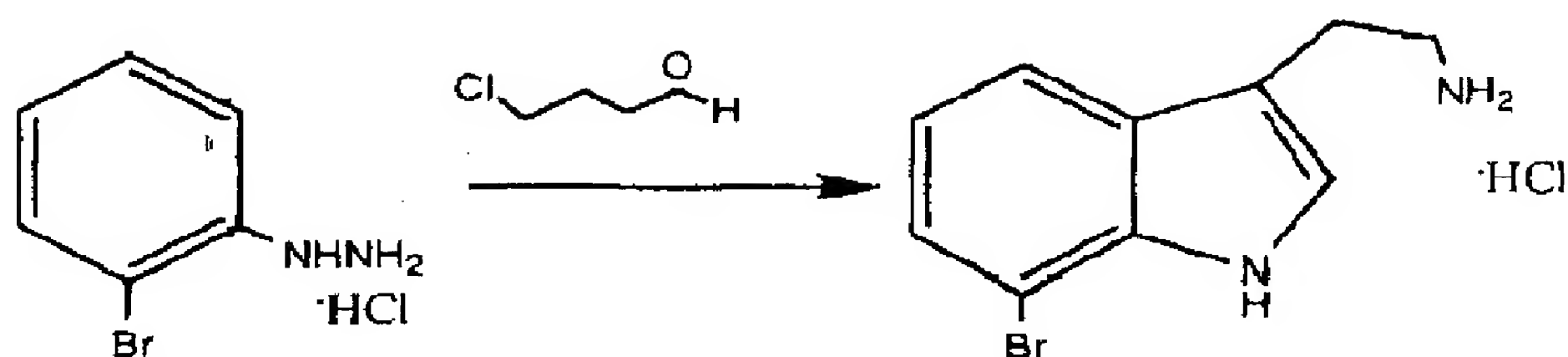
収率：46%

融点：318～320℃

元素分析：C，64.53；H，6.94；N，12.43

実施例 79

7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン



2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩の試料25.8gを1N NaOHとクロロホルムの間で分配した。有機層を分離して水相部分をクロロホルムで抽出した。集めた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)して濃縮し、遊離のヒドラジンを油状物として得た。

この油状物を、4-クロロブチルアルデヒド(12.3g)を加えながらメタノール100ml中で撹拌した。得られた溶液を密閉可能な試験管に入れ、窒素でパージした。この試験管を密閉して、反応混合物を95℃に維持した油浴中で14時間加熱した。得られた混合物を冷却し、濃縮して残留物とし、これを1N NaOHとクロロホルムの間で分配した。集めた有機抽出物を乾燥して濃縮し、油状物とした。この油状物を、クロロホルム中の0～10%メタノールのグラジエントを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を濃縮して油状物とし、これを少量のメタノールに溶解してエーテル性HClに加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄して50℃で真空乾燥した。

収量：7.32g

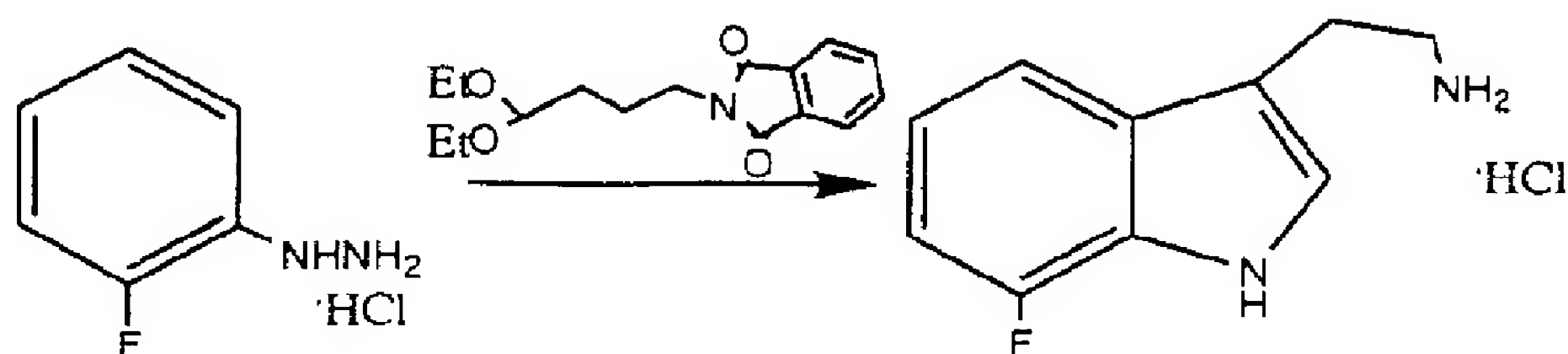
収率：23%

融点：260～262℃

元素分析：C, 43.55; H, 4.41; N, 10.03

実施例80

7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン



2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(25.5g)を用いることを除いては

実質的に後述の実施例81に記載した如く所望の7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミンを製造した。さらに、最終精製に逆相HPLCを要した。

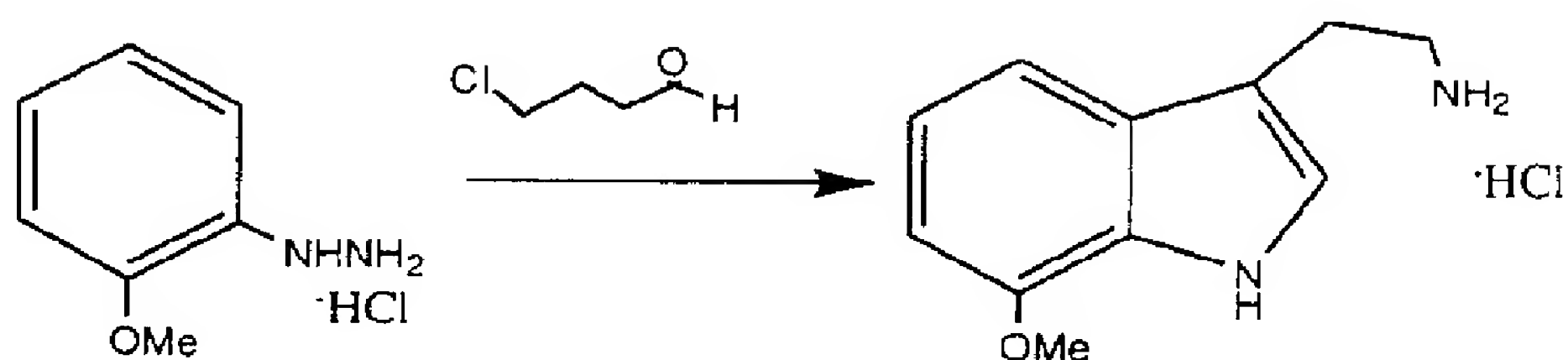
収量：4 g

融点：187～189℃

元素分析：C, 55.12; H, 5.48; N, 12.60

実施例81

7-メトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン



2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩の試料15.8 gおよび4-フタルイミドブチルアルデヒドジエチルアセタールの試料26.3 gをエタノール中で攪拌した。混合物を2時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮して残留物とした。

得られた残留物をエタノール750 mlに溶解し、ヒドラジン-水和物15.5 gを加えた。混合物を14時間還流加熱した。5 N HClの試料70 mlを加え、この混合物を冷却した。冷却した混合物を濃縮して残留物とした。この残留物を

1 N NaOHとクロロホルムの間に分配した。有機相部分を分離し、水相部分をクロロホルムで抽出した。集めた有機抽出物を乾燥(Na_2SO_4)して濃縮し、油状物とした。この油状物を、クロロホルム中の0～10%メタノールのグラジエントを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を濃縮して油状物とし、これを少量のメタノールに溶解してエーテル性HClに加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄して50℃で真空乾燥し、白色の固体を得た。

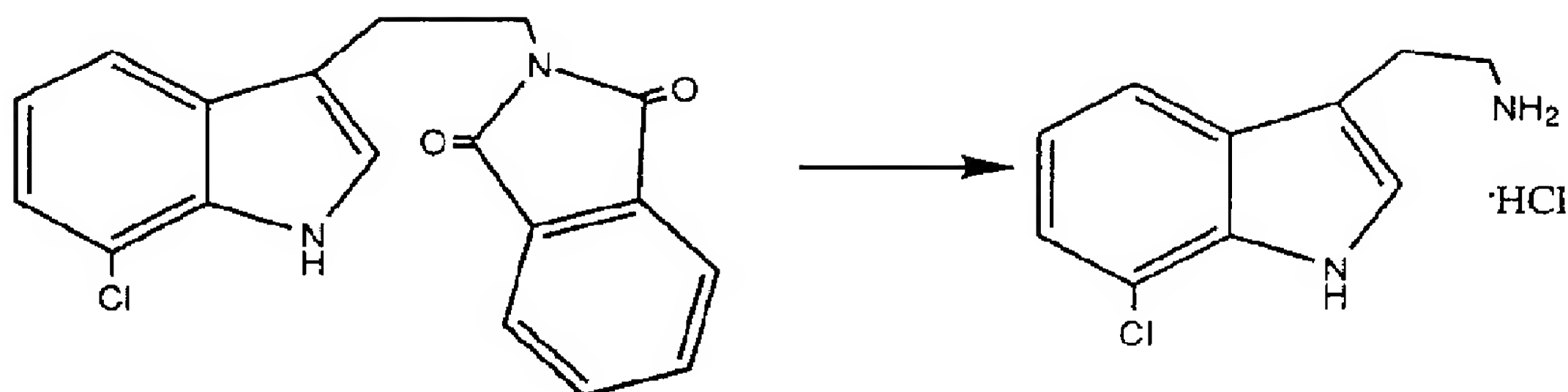
収量：7.5 g (37%)

融点：198～200℃

元素分析：C, 57.51; H, 6.75; N, 12.10

実施例 8 2

7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン



2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩の試料10.0gおよび4-フタルイミドブチルアルデヒドジエチルアセタール17.9gを、5N HCl 11mlを加えたエタノール200ml中で撹拌した。この混合物を濃縮して残留物とし、これを少量の塩化メチレン中で撹拌した。黄色の固体を集めて40℃で真空乾燥した。固体をエタノール500ml中で撹拌した。ヒドラジン-水和物(14g)をこの混合物に加え、14時間還流加熱した。5N HClの試料60mlを加えて、この混合物を1時間還流加熱した。混合物を冷却し、濃縮して残留物とした。この残留物を1N NaOHとクロロホルムの間に分配した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。集めた抽出物を乾燥(Na_2SO_4)して濃縮し、油状物とした。

この油状物を、0.2%水酸化アンモニウムを含むクロロホルム中の0~10%メタノールのグラジエントを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。生成物を含む画分を濃縮して油状物とし、これを少量のメタノールに溶解してエーテル性HClに加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄して50℃で真空乾燥した。

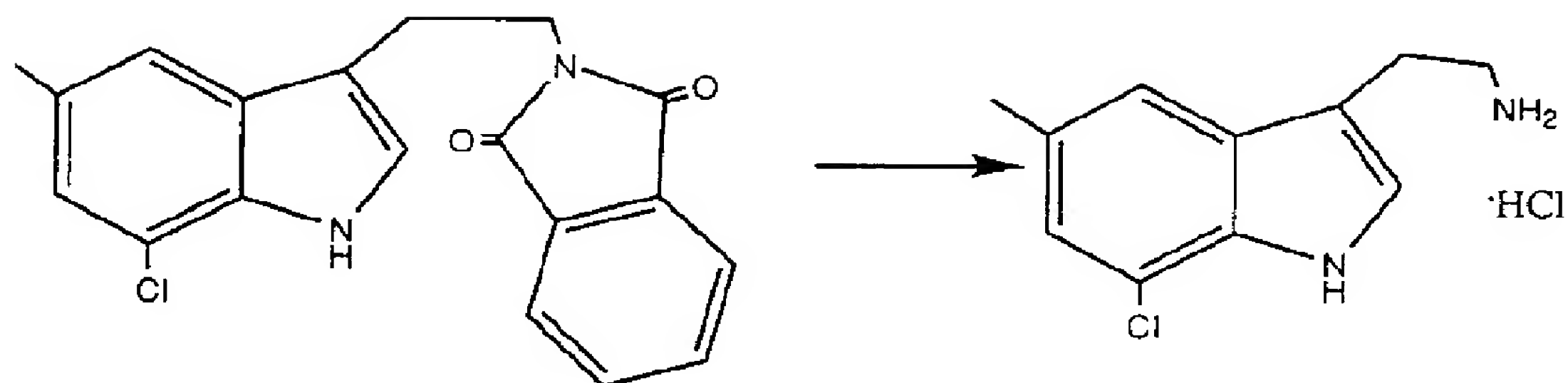
収量：3.2g(25%)

融点：227~229℃

元素分析：C, 51.76; H, 5.29; N, 11.97

実施例 8 3

5-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン



実質的に実施例 8 2 に記載した如く所望の生成物を製造した。

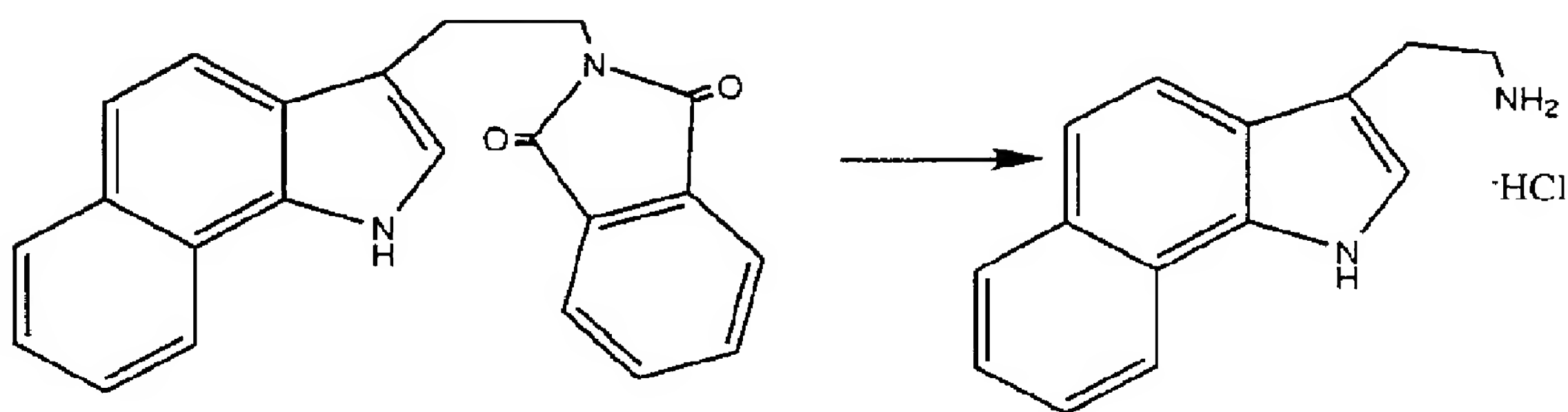
収量：4.3 g (34%)

融点：279～281℃

元素分析：C, 54.05; H, 5.85; N, 11.33

実施例 8 4

1-H-ベンズ(G)インドール-3-エタンアミン



実質的に実施例 8 2 に記載した方法を用いて 1-H-ベンズ(G)インドール-3-エタンアミンを製造した。

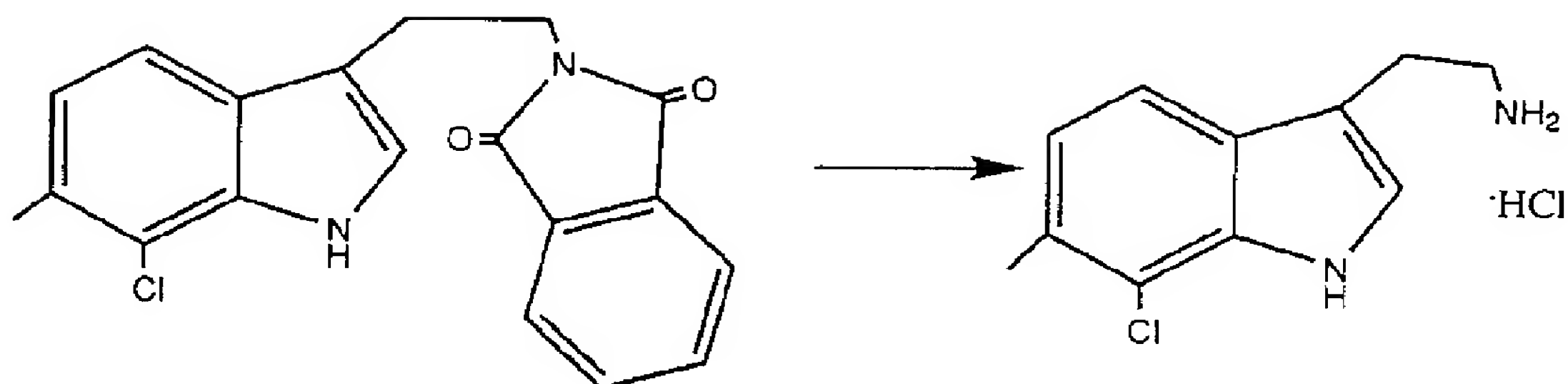
収量：3.5 g (17%)

融点：305～307℃

元素分析：C, 68.43; H, 6.30; N, 11.08

実施例 8 5

6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン-6-
ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン



実施例 8 2 に記載した方法と実質的に同じ方法を用いて 6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミンを製造した。

収量：3.0 g (24%)

融点：290℃

元素分析：C, 54.10; H, 5.88; N, 11.66

適当な出発物質を用いて、実質的に実施例 8 2 に記載した如く 6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミンを製造した。

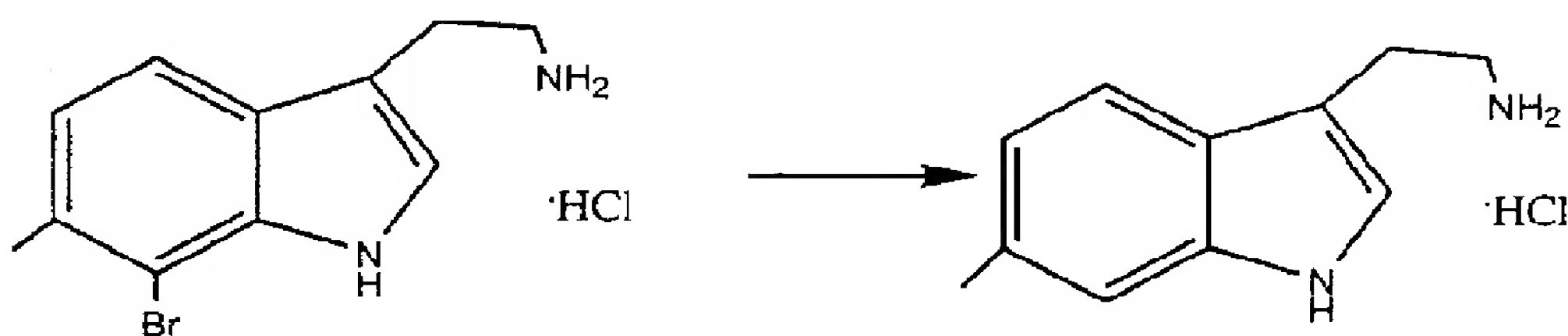
収量：1.6 g (56%)

融点：251℃

元素分析：C, 45.85; H, 4.97; N, 9.71

実施例 8 6

6-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン



6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料をエタノールおよびトリエチルアミンの存在下で Pd/C H₂ と接触させた。得られた物質を留去し、塩基 / C H C l₃ 間に分配した。有機相を乾燥し、濃縮し、乾燥した。得られた物質をメタノールに溶解し、エーテル性 H C l に加えた。得られた物質を洗浄し、真空乾燥した。

融点：232～236℃

元素分析：C, 62.84; H, 7.24, N, 13.20

実施例 87

5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン

適当な出発物質および実質的に実施例79に記載した方法を用いて5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を製造した。

収率：16%

5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン塩酸塩の試料0.6gを遊離塩基に変換し、シリカ上でクロマトグラフィーに付した。所望の

画分をプールして溶媒留去した。得られた物質を酢酸エチルに溶解し、汙過してエーテルおよびメタノール中のマレイン酸で希釈した。生成物をエーテルを用いて結晶化し、汉過して乾燥した。

収率：67%

融点：185～187℃

元素分析：C, 49.09; H, 4.85; N, 7.71

実施例 88

6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン

適当な出発物質および実質的に実施例79に記載した方法を用いて6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を製造した。6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミンを K_2CO_3 で処理し、3:1の $CHCl_3$ /イソプロパノールで抽出することにより精製した。有機相を乾燥し、溶媒留去し、クロマトグラフィーに付した。所望の画分をプールして溶媒留去し、酢酸エチルと混合した。得られた物質をエーテルおよびメタノール中のマレイン酸で希釈した。固体をエーテル中に溶解して乾燥した。

融点：171～173℃

元素分析：C, 63.20; H, 6.75; N, 8.98

実施例 89

6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン

適当な出発物質および実質的に実施例79に記載した方法を用いて6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を製造した。

収率：8.6%

6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンを煮沸したエタノールに溶解し、ゆっくりと室温に冷却した。溶媒を減じ、得られた物質を濾過し、エーテルで洗浄した。得られた物質を再び濾過してエーテルで洗浄して所望の化合物を得た。

融点：288～290℃

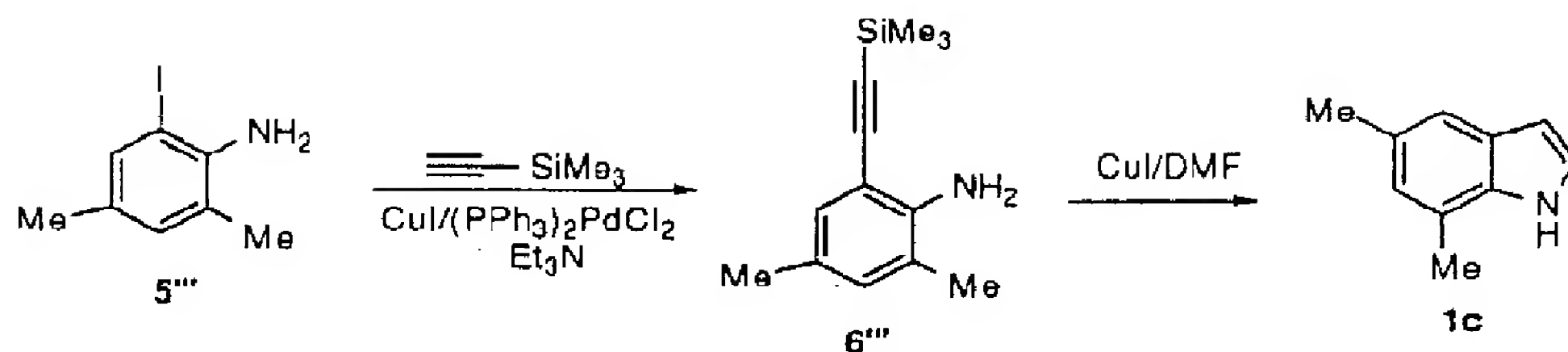
元素分析：C, 45.54; H, 4.80; N, 9.47

例えば実施例90から110は、適用可能であれば、使用する前にジエチルエーテルをナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留した。すべての反応は、アルゴン陽圧下で行う。¹H-NMRおよび¹³C-NMRデータをBruker AC-200P(200MHz)で記録した。IRスペクトルはNicolet 510P-FT(フィルムおよびKBr)により得た。融点はBuchi装置により決定し、補正はしていない。分析用TLCは、F₂₅₄シリカゲル60でプレコートしたMerck TLCガラスプレートを用いて行った(UV, 254nmおよびヨウ素)。クロマトグラフィー分離は、230～400メッシュのシリカゲル(Merck)を用いて行った。N-BOC-アジリジン(2a-d)は、標準的な方法に従い対応のアルケンから製造した。

製造例 2

インドール出発物質

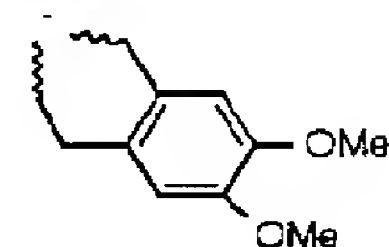
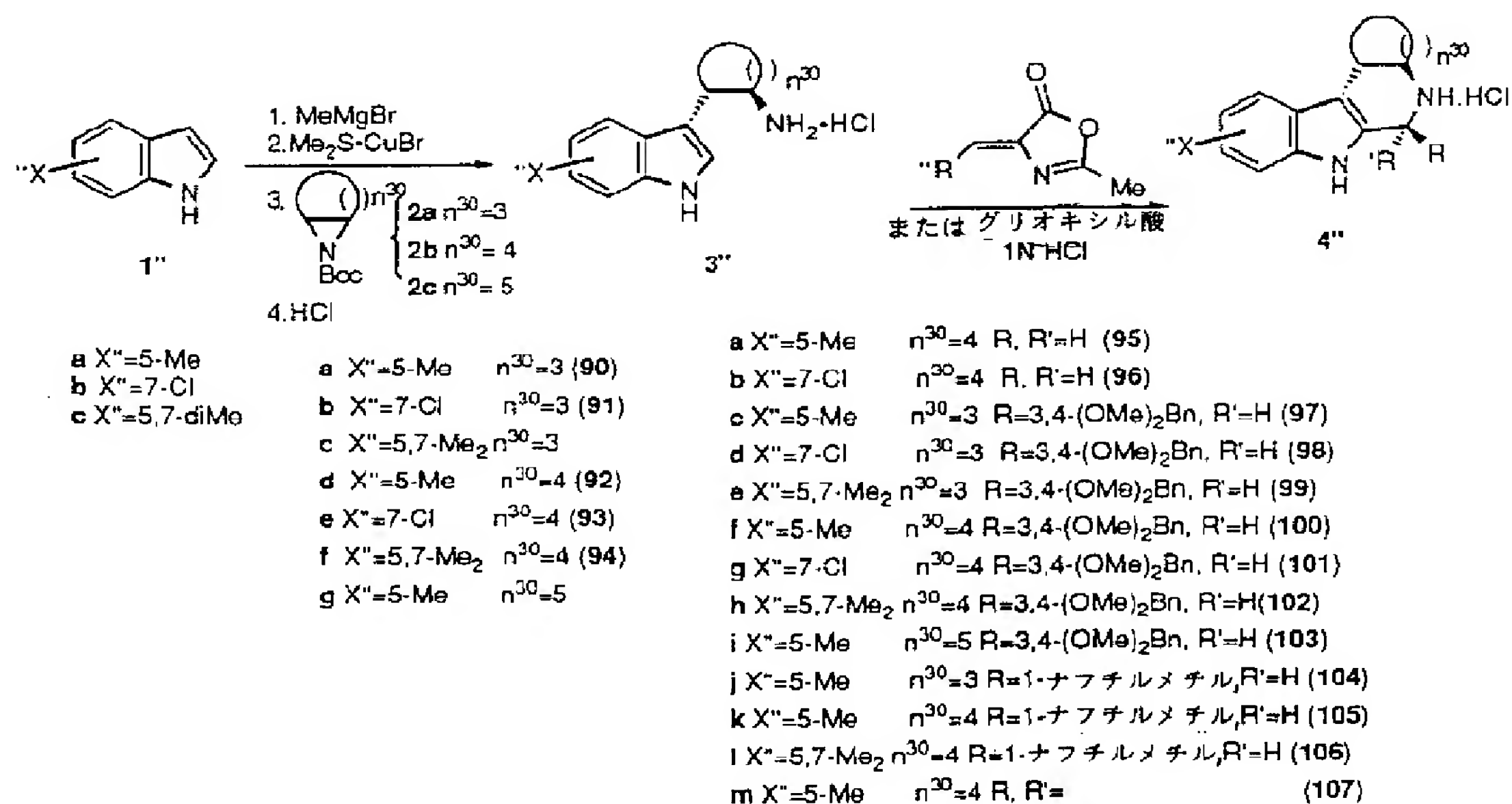
以下のインドール出発物質(1a, 1b, および1c)を購入(1a)し、Bartoliの方法[Bartoli, G.ら, テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.), 30巻, 2129, (1989年)]にしたがって製造し(1b)、または2-ヨード-4,6-ジメチルアニリン(5'')から合成した(1c)。この方法は以下の反応式で示される。



2-ヨード-4,6-ジメチルアニリン(5''')合成は次のように行うことができる：乾燥トリエチルアミン30 ml中の5'''(24 mmol)、CuI(0.05当量)お

よび(PPh₃)₂PdCl₂(0.05当量)の懸濁液にAr雰囲気下でトリメチルシリルアセチレン(1.1当量)を加え、得られた混合物を3時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下で留去し、残留物をヘキサン／酢酸エチル(3：1)を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、6''を相当量の収量で得た。乾燥ジメチルホルムアミド50 ml中の6'''(23 mmol)およびCuI(2当量)のスラリーをAr雰囲気下で100℃に2時間半加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、固体をエーテル(20 ml)で2回洗浄した。有機相を水洗(3×50 ml)し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発乾固した。粗製物をヘキサン／酢酸エチル(3：1)を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1c(1.5 g, 45%)を得た。

実施例90から107の化合物の製造方法は、以下の反応式で示される。



実施例 90

トランス-3-(2-アミノ-シクロペンチル)-5-メチルインドール、

塩酸塩

無水エーテル 10 ml 中の対応のインドール 1 a (5 mmol) の懸濁液に Ar 雰囲気下で臭化メチルマグネシウム (1.5 当量) の 3 M 溶液を加えた。得られた混合物を室温で 45 分間撹拌した。次いで、この混合物を Ar 雰囲気下 -30 °C で乾燥エーテル 5 ml 中の銅 (I) 臭化物-ジメチルスルフィド複合体 (0.2 当量) のスラリーに加えた。反応混合物を同じ温度で 30 分間撹拌した。この後、混合物を -78 °C に冷却し、対応のアジリジン 2 a (1.5 当量) を乾燥エーテル 10 ml に溶解して加えた。混合物全体を室温にし、一晩撹拌し続けた。反応を飽和塩化アンモニウム 10 ml でクエンチした。層を分離し、水相をエーテル/酢酸エチル (1 : 1) で抽出した (2 × 10 ml)。有機の抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で留去し、残留物をヘキサン/酢酸エチル (3 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。対応の N-BOC 保護されたトリプタミンをジクロロメタン/エーテルに溶解した。溶液を乾燥塩化水素で飽和し、室温で一晩撹拌した。最後に溶媒留去して粗製の標題のトリプタミンをジクロロメ

タン／エーテル／メタノール混合物(2:3:1)で洗浄することにより精製した。
。生成物は標題の化合物(3a)と同定された。

収率: 85%。融点: > 200℃。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD), δ : 7.35 (s, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38-2.10 (m, 5H), 2.05-1.70 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD), δ : 136.98, 128.93, 127.84, 124.27, 123.13, 119.01, 114.19, 112.37, 58.56, 43.93, 33.10, 31.30, 23.07, 21.73. IR (KBr): 3304, 2963, 1593, 1510, 1481, 800 cm^{-1} . MS (EI): 214 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 28), 197 (70), 170 (14), 144 (42), 126 (49), 105 (33), 84 (100).

実施例 9 1

トランス-3-(2-アミノ-シクロペンチル)-7-クロロインドール、

塩酸塩

標題の化合物(3b)を実施例90に記載した方法と実質的に同じ方法を用いて製造した。但し、出発物質のインドールは式1bの化合物であった。

収率: 37%。融点: > 200℃。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD), δ : 7.56 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.77 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.05-1.70 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD), δ : 135.48, 129.53, 124.28, 122.13, 120.79, 118.40, 118.02, 116.18, 58.55, 43.79, 33.32, 31.36, 23.11. IR (KBr): 3422, 3298, 3040, 2972, 2909, 1495 cm^{-1} . MS (EI): 235 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100), 218 (28), 165 (7).

実施例 9 2

トランス-3-(2-アミノ-シクロヘキシル)-5-メチルインドール、

塩酸塩

標題の化合物(3d)を実施例90に記載した方法と実質的に同じ方法を用いて製造した。

収率: 80%。融点: > 200℃。

^1H NMR (CD_3OD), δ : 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3$ および 1.2 Hz, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.86 (dt, $J = 4.3$ および 11.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.10-1.79 (m, 4H), 1.75-1.40 (m, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD), δ : 136.97, 129.12, 127.74, 124.42, 123.73, 119.09, 114.77, 112.48, 56.22, 41.61, 34.75, 32.42, 26.93, 25.79, 21.73. IR (KBr): 3400, 3283, 3021, 2936, 2861, 1491 cm^{-1} . MS (EI): 229 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

実施例 9 3

トランス-3-(2-アミノ-シクロヘキシル)-7-クロロインドール、
塩酸塩 (3 e)

標題の化合物 (3 e) を実施例 9 0 に記載した方法と実質的に同じ方法を用いて製造した。

収率: 43%。融点: $> 200^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (CD_3OD), δ : 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.60-3.40 (s, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.75-1.45 (m, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD), δ : 135.43, 129.41, 125.00, 122.15, 120.87, 118.53, 118.09, 116.70, 56.12, 41.43, 34.74, 32.37, 26.80, 25.68. IR (KBr): 2938, 2859, 1429, 1341, 779, 735 cm^{-1} . MS (EI): 249 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

実施例 9 4

トランス-3-(2-アミノ-シクロヘキシル)-5,7-
ジメチルインドール、塩酸塩

トランス-3-(2-アミノ-シクロペンチル)-5,7-ジメチルインドール、
塩酸塩

標題の化合物 (3 f) を実施例 9 0 に記載した方法を用いて製造した。但し、インドールは 1 c であり、アジリジンは 2 b であった。

収率: 45%。融点: $> 200^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (CD_3OD), δ : 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.42 (dt, $J = 11.0$ および 4.2 Hz, 1H), 2.85 (dt, $J = 11.4$ および 4.2 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 4H), 1.70-1.40 (m, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD), δ : 136.39, 129.37, 127.39, 125.01, 123.56, 121.94, 116.78, 115.16, 56.28, 41.70, 34.71, 32.40, 26.93, 25.80, 21.72, 16.93. IR (KBr): 3420, 3279, 3013, 2934, 2861, 1505 cm^{-1} . MS (EI): 242 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 62), 225 (25), 199 (23), 184 (20), 171 (38), 158 (100), 145 (18), 128 (12), 115 (12), 97 (12).

実質的に同じ方法をトランス-3-(2-アミン-シクロペンチル)-5,7-ジメチルインドール、塩酸塩(3c)の製造に使用した。但し、アジリジンは2aであった。収率: 63%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), δ : 10.8 (s, 1H), 8.12 (ブロードs, 3H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H).

実施例 95

トランス-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-

1H-インドール[2,3-c]キノリン、塩酸塩

蒸留水 10 ml 中のトリプタミン塩酸塩(3a)(1.3 mmol)の懸濁液を加熱しながら溶解した。この溶液に水 1 ml 中のグリオキシル酸(1.43 mmol)を加えた。次いで、蒸留水 1 ml 中のKOH(1.3 mmol)をゆっくりと加えてpH = 4にした。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。この後、市販で入手可能な塩酸(0.5 ml)を滴加し、得られた混合物を30分間還流した。さらに塩酸(0.5 ml)を加え、反応物をさらに15分間還流した。最後に反応混合物を室温に冷却し、濾過した。標題のテトラヒドロ-b-カルボリン(4a)を水とエタノールで順次に洗浄した。

収率: 81%。融点: $> 200^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 9.92 (ブロード s, 1H), 9.68 (ブロード s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.50-4.22 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.80-1.20 (4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 134.75, 127.31, 126.49, 125.64, 122.65, 119.11, 111.14, 108.82, 58.99, 37.18, 29.42, 28.84, 24.94, 24.43, 21.28. IR (KBr): 3391, 3266, 2936, 2861, 2801, 2762 cm^{-1} . MS (EI): 241 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

実施例 9 6

トランス-8-クロロ-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩(4b)

蒸留水 10 ml 中のトリプタミン塩酸塩(3b)(1.3 mmol)の懸濁液を加熱しながら溶解した。この溶液に水 1 ml 中のグリオキシル酸(1.43 mmol)を加えた。

次いで、蒸留水 1 ml 中の KOH (1.3 mmol)をゆっくりと加えて pH = 4 にした。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。この後、市販で入手可能な塩酸(0.5 ml)を滴加し、得られた混合物を 30 分間還流した。さらに塩酸(0.5 ml)を加え、反応物をさらに 15 分間還流した。最後に反応混合物を室温に冷却し、濾過した。標題のテトラヒドロ-b-カルボリン(4b)を水とエタノールで順次に洗浄した。

収率: 45%。融点: > 200 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.05 (ブロード s, 1H), 9.87 (ブロード s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.60-4.20 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 2H), 1.65-1.20 (4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 133.17, 128.18, 127.23, 120.65, 120.03, 118.55, 115.78, 110.73, 58.74, 36.93, 29.16, 28.77, 24.88, 24.36. IR (KBr): 3422, 3231, 2936, 2861, 2760, 1429 cm^{-1} . MS (EI): 261 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 30), 241 (100).

実施例 9 7

トランス-5-(3,4-ジメトキシベンジル)-9-メチル-1,2,3,4,4a,5,6,10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]ピリド-[3,4-b]インドール、塩酸塩(4c)

1 N 塩酸 (3 ml) 中の対応のトリプタミン塩酸塩 (3 a) (1 mmol) および対応の 4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン (1.2 mmol) を Ar 雰囲気下で 72 時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール (9 : 1) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

収率 : 88%。融点 : 187 ~ 191 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.38 (ブロード s, 1H), 9.25 (ブロード s, 1H), 7.50-7.15 (m, 3H), 7.15-6.80 (m, 3H), 5.0-4.70 (ブロード s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.40-2.80 (m), 2.49 (s, 3H), 2.20-1.70 (m, 4H), 1.55-1.30 (ブロード s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.73, 147.90, 134.45, 130.24, 128.17, 127.64, 125.44, 123.03, 121.78, 118.43, 113.69, 111.95, 111.27, 110.64, 62.01, 57.50, 55.51, 37.49, 25.52, 25.14, 21.30, 20.73. IR (KBr): 3438, 3237, 2942, 1518, 1264, 1248 cm^{-1} . MS (EI): 377 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

実施例 98

トランス-7-クロロ-5-(3,4-ジメトキシベンジル)-
1,2,3,4,4a,5,6,10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]ピリド-
[3,4-b]インドール、塩酸塩 (4 d)

1 N 塩酸 (3 ml) 中の対応のトリプタミン塩酸塩 (3 b) (1 mmol) および対応の 4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン (1.2 mmol) の懸濁液を Ar 雰囲気下で 72 時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール (9 : 1) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

収率 : 52%。融点 > 230 °C 分解。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.40 (ブロード s, 1H), 9.30 (ブロード s, 1H), 7.60-7.42 (m, 1H), 7.38-6.90 (m, 5H), 4.90-4.75 (ブロード s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.40-3.00 (m), 2.15-1.80 (m, 4H), 1.60-1.35 (ブロード s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.70, 147.91, 132.95, 131.78, 128.25, 127.02, 121.75, 121.11, 120.41, 117.96, 116.05, 113.54, 112.72, 111.99, 61.74, 57.45, 55.50, 37.27, 25.24, 25.07, 20.77. IR (KBr): 3588, 3438, 1518, 1290 cm^{-1} . MS (EI): 398 ($\text{M}^+ + 2\text{-HCl}$, 40), 396 ($\text{M}^+ - \text{HCl}$, 100).

実施例 99

トランス-5-(3,4-ジメトキシベンジル)-7,9-ジメチル-
1,2,3,4,4a,5,6,10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]ピリド-
[3,4-b]インドール、塩酸塩(4e)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3c)(1 mmol)および対応の
4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液を
Ar雰囲気下で72時間還流した。その後、反応混合物を室温にし、濾過した。
粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッ
シュクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 87%。融点>200℃。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.20
(ブロード s, 1H), 9.20 (ブロード s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20-6.95 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.90-
4.70 (ブロード s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.30-2.90 (m), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10-1.70
(m, 4H), 1.60-1.30 (ブロード s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6), δ : 148.73 147.90, 134.01,
129.98, 128.31, 127.84, 125.10, 123.82, 121.75, 120.42, 116.03, 113.58, 111.99, 111.21,
61.94, 57.62, 55.52, 37.60, 25.57, 25.17, 21.23, 20.75, 17.07. IR (KBr): 3447, 2910, 1520
 cm^{-1} . MS (EI): 391 (M^+ -Cl, 100), 239 (35).

実施例 100

トランス-6-(3,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-
2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-
インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩(4f)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3d)(1 mmol)および対応の
4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液を
Ar雰囲気下で72時間還流した。その後、反応混合物を室温にし、濾過した。
粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッ
シュクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 85%。融点: 197~200℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 8.90 (ブロード s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 4.95-4.80 (ブロード s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.25-2.80 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.20 (m, 6H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.67, 147.91, 134.92, 134.76, 129.72, 127.85, 127.45, 125.43, 122.91, 121.85, 119.43, 113.59, 111.90, 111.30, 109.45, 59.98, 55.47, 55.40, 37.08, 36.65, 29.48, 28.24, 24.94, 24.41, 21.32. IR (KBr): 3439, 2936, 1516, 1464, 1453, 1265 cm^{-1} . MS (EI): 391 (M^+ -Cl, 100).

実施例 101

トランス-8-クロロ-6-(3,4-ジメトキシベンジル)-

2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-

インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩 (4 g)

1 N 塩酸 (3 ml) 中の対応のトリプタミン塩酸塩 (3 e) (1 mmol) および対応の 4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン (1.2 mmol) を Ar 雰囲気

下で 72 時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール (9 : 1) を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

収率 : 47%。融点 : > 250 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 9.75 (ブロード s, 1H), 8.90 (ブロード s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.90-4.80 (ブロード s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.25-2.85 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.95-1.25 (m, 6H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.72, 148.00, 133.46, 131.35, 128.00, 127.08, 121.86, 121.13, 120.28, 119.01, 115.99, 113.41, 111.98, 111.66, 59.62, 55.53, 55.42, 54.98, 37.24, 36.49, 29.23, 28.25, 24.88, 24.34. IR (KBr): 3428, 2938, 1518, 1250 cm^{-1} . MS (EI): 410 (M^+ -HCl, 100).

実施例 102

トランス-6-(3,4-ジメトキシベンジル)-8,10-ジメチル-

2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-

インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩 (4 h)

1 N 塩酸 (3 ml) 中の対応のトリプタミン塩酸塩 (3 f) (1 mmol) および対応の 4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン (1.2 mmol) の懸濁液を

Ar雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。
粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
収率: 78%。融点: 198~202℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : 10.88 (s, 1H), 9.81 (ブロードs, 1H), 8.78 (ブロードs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.90-4.75 (ブロードs, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.60-1.10 (m, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.65, 147.87, 134.44, 129.55, 128.17, 127.59, 125.13, 123.68, 121.90, 120.36, 117.05, 113.64, 111.89, 110.04, 59.89, 55.78, 55.41, 37.17, 36.56, 29.47, 28.21, 24.94, 24.43, 21.26, 17.09. IR (KBr): 3450, 2936, 1516, 1493, 1264, 1240 cm^{-1} . MS (EI): 405 (M^+ -Cl, 100).

実施例 103

トランス-7-(3,4-ジメトキシベンジル)-11-メチル-1,2,3,4,5,5a,6,7,8,12a-デカヒドロシクロヘプタ[a]-ピリド[3,4-b]インドール、塩酸塩(4i)

1N 塩酸(3ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3g)(1mmol)および対応の4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。
粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
収率: 35%。融点: 187~190℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 9.66 (ブロードs, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.65-6.56 (m, 2H), 4.80-4.70 (ブロードs, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 8H), 0.85-0.65 (m, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.56, 147.96, 135.12, 128.81, 128.05, 127.27, 125.32, 123.09, 121.73, 118.97, 113.32, 111.85, 111.31, 110.51, 55.60, 55.08, 54.97, 51.48, 36.97, 36.24, 32.74, 31.88, 26.37, 24.88, 24.14, 21.30. IR (KBr): 3414, 3343, 2932, 2859, 1516, 1265 cm^{-1} . MS (EI): 405 (M^+ -Cl, 100), 335 (20).

実施例 104

トランス-9-メチル-5-(1-ナフチルメチル)-

1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10c-オクタヒドロシクロペンタ[a]-

ピリド[3, 4-b]インドール、塩酸塩(4j)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3a)(1 mmol)および対応の4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッ

シクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 78%。融点: > 200℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.45

(ブロードs, 1H), 9.03 (ブロードs, 1H), 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12-7.90 (m, 3H), 7.70-7.40 (m, 3H), 7.40-7.25 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15-4.90 (ブロードs, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.65-3.50 (m), 3.15-2.95 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.60-1.35 (ブロードs, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 134.59, 133.86, 131.63, 131.32, 129.92, 129.18, 128.86, 128.07, 127.74, 126.38, 125.96, 125.83, 125.48, 124.08, 123.20, 118.52, 111.31, 110.97, 61.78, 55.76, 37.40, 35.13, 25.49, 25.12, 21.32, 20.67. IR (KBr): 3445, 3231, 2949, 2878, 2780, 793 cm^{-1} . MS (EI): 367 (M^+ -Cl, 100).

実施例 105

トランス-10-メチル-6-(1-ナフチルメチル)-

2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 11c-オクタヒドロ-1H-

インドロ[2, 3-c]キノリン、塩酸塩(4k)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3d)(1 mmol)および対応の4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 80%。融点: > 200℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.70-7.40 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15-4.90 (ブロード s, 1H), 4.50-4.30 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 2H), 3.10-2.82 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.20 (m, 7H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 135.05, 134.90, 133.85, 131.79, 131.28, 129.36, 128.93, 128.07, 127.56, 126.33, 125.94, 125.83, 125.41, 124.02, 123.10, 119.54, 111.27, 109.61, 59.72, 53.97, 36.73, 35.27, 29.47, 28.37, 24.92, 24.36, 21.34. IR (KBr): 3447, 3235, 2936, 2857, 1450, 790 cm^{-1} . MS (EI): 381 (M^+ -Cl, 100).

実施例 106

トランス-8,10-ジメチル-6-(1-ナフチルメチル)-

2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-

インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩(41)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3f)(1 mmol)および対応の4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。その後、反応混合物を室温にし、ろ過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 77%。融点: >200℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.11 (ブロード s, 1H), 8.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (ブロード s, 1H), 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71-7.46 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10-4.90 (ブロード s, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 134.57, 133.87, 131.95, 131.42, 129.29, 129.11, 128.81, 128.04, 127.71, 126.21, 125.91, 125.83, 125.14, 124.46, 123.91, 120.46, 117.14, 110.25, 59.65, 54.03, 36.66, 35.25, 29.47, 28.32, 24.94, 24.35, 21.26, 17.30. IR (KBr): 3449, 2934, 2859, 2791, 1449, 779 cm^{-1} . MS (EI): 395 (M^+ -Cl, 100).

実施例 107

トランス-スピロ-6.6-[2-(3,4-ジメトキシ)-1,2,3,4-

テトラヒドロナフチル]-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11a-

オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩(4m)

1 N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3a)(1 mmol)および対応の

4-アルキリデン-2-メチルオキサゾリン-5-オン(1.2 mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。エピマー混合物。収率: 89%。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 10.12 (ブロードs, 1H), 8.72 (ブロードs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90-6.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.30-2.80 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.20 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6), δ : 147.44, 134.84, 134.32, 133.98, 127.42, 126.53, 126.35, 125.25, 125.13, 123.60, 123.25, 122.98, 119.56, 119.43, 112.05, 111.48, 111.27, 108.78, 108.60, 57.83, 57.50, 56.07, 55.56, 36.40, 31.91, 30.74, 29.39, 29.21, 28.73, 28.41, 24.92, 24.38, 23.83, 21.30. IR (KBr): 3440, 2950, 1518, 1200, 1110, cm^{-1} . MS (EI): 417 (M^+ -Cl, 100).

実施例 108

トランス-1-(3,4-ジメトキシベンジル)-3,4,6-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール、

塩酸塩(4n)

トランス-3-(2-アミン-1,2-ジメチルエチル)-5-メチルインドール、塩酸塩(3h)を実質的に実施例90の方法を用いて製造した。但しアジリジンは2cであった。収率: 71%。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD), δ : 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (dd, $J=8.4$ および 1.5 Hz, 1H), 3.66 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD), δ : 136.89, 129.19, 127.68, 124.46, 123.69, 119.09, 115.41, 112.44, 53.51, 36.62, 21.71, 17.06, 16.49.

1N 塩酸(3 ml)中の対応のトリプタミン塩酸塩(3h)(1 mmol)および6,7-ジメトキシテトラリン-2-オン(1.2 mmol)の懸濁液をAr雰囲気下で72時間還流した。この後、反応混合物を室温にし、濾過した。粗製の固体をジクロロメタン/メタノール(9:1)を溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

収率: 32%。融点: 195~199℃。

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 9.40 (ブロード s, 1H), 8.90 (ブロード s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 4.90-4.80 (ブロード s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.46 (ブロード s, 3H), 1.40 (ブロード s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.66, 147.93, 135.00, 129.21, 127.40, 125.40, 122.97, 121.82, 119.07, 113.56, 111.95, 111.24, 110.34, 57.32, 55.43, 55.33, 54.60, 36.46, 32.56, 21.24, 17.06, 15.92. IR (KBr): 3438, 2936, 1518, 1464, 1265, 1242, 1040 cm^{-1} . MS (EI): 365 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

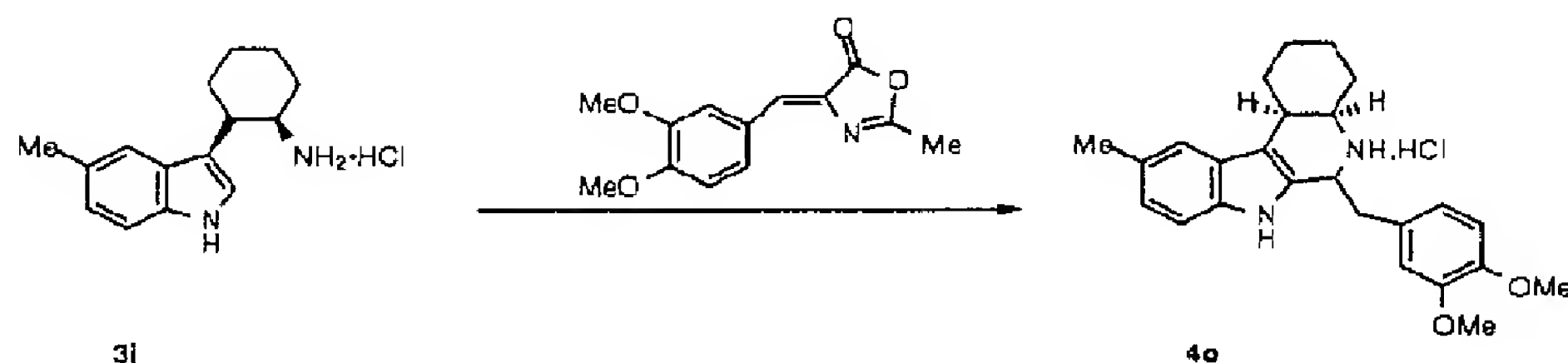
実施例 109

シス-3-(2-アミノ-シクロヘキシル)-5-メチルインドール、塩酸塩
シス-6-(3,4-ジメトキシベンジル)-10-メチル-2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ-1H-インドロ[2,3-c]キノリン、塩酸塩(4o)

標題の化合物(3i)を Scmuszkovicz, J. ら, テトラヘドロン(Tetrahedron), 47巻, 8653(1991年)に記載の方法に従い、5-メチルインドール(1a)を出発物質として製造した。融点: 86~90℃。

^1H NMR (CD_3OD), δ : 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.2, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.10-1.79 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 3H). ^{13}C NMR (CD_3OD), δ : 136.75, 129.27, 127.88, 124.63, 123.51, 118.71, 114.49, 112.34, 52.60, 36.79, 29.52, 26.44, 25.85, 21.68, 21.00. IR (KBr): 3401, 3017, 2932, 2863, 1561, 1489 cm^{-1} . MS (EI): 229 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100).

最終生成物(4o)の製造方法は以下の反応式で示される。



融点: 167~171℃

^1H NMR (DMSO- d_6), δ : >11.0 (s, 1H), 8.87 (ブロードs, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.12-6.85 (m, 3H), 4.95-4.80 (ブロードs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.60 (m), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.00 (m), 1.95-1.20 (m, 6H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6), δ : 148.67, 147.87, 134.80, 128.71, 128.43, 127.63, 125.45, 123.32, 121.75, 117.82, 113.59, 111.91, 111.30, 111.34, 56.99, 55.46, 55.12, 36.12, 36.65, 28.42, 27.49, 24.94, 24.39, 21.23, 19.17. IR (KBr): 3439, 2934, 1516, 1263 cm^{-1} . MS (EI): 390 ($\text{M}^+ - \text{ClH}$, 100).

上述の通り、本発明の化合物は、 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} および／または 5-HT_{1C} 受容体でのセロトニンまたは他のアゴニストの作用をブロックするのに有用である。従って、本発明はまた、哺乳動物において 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} 、または 5-HT_{1C} 受容体をブロックするための方法であって、 5-HT_{2A} 、 5-HT_{2B} 、または 5-HT_{1C} 受容体のブロックを必要とする哺乳動物に各々、受容体ブロック用量の本発明の化合物を投与することからなる方法を提供する。

本発明の特に有用な態様の1つは、 5-HT_{2B} 受容体に対する選択的リガンドを提供することである。 5-HT_{2B} 受容体に対して高い親和性を有する化合物は、通例、 5-HT_{2C} 受容体とも交差反応性である。現在、本発明の化合物を、 5-HT_{2B} 受容体でのアゴニストの作用をブロックするため先に示した割合で使用して、 5-HT_{2B} 受容体を選択的に変調することができる。この選択的親和性により、副作用のより少ない治療を提供することができ、またさらなる治療薬の開発が促進されるであろう。

5-HT_{2B} 受容体で活性を示す化合物は、 5-HT_{2B} 受容体の変調に関する障害を治療するのに有用である。例えば、 5-HT_{2B} アンタゴニスト活性を有する化合物は、結腸の痙攣を減少させる。従って、これらの化合物は、過敏性腸症候群および過敏性腸症候群に関する症状を含め、機能的腸障害の治療に有用である。そのような化合物の抗痙攣作用により、機能的腸障害と関係する腹痛を減少させることができる。加えて、 5-HT_{2B} 受容体は、脳、膀胱、血管、胃、および子宮といったような他の器官に局在し、さらなる病態が 5-HT_{2B} により媒介されることを示す。

5-HT_{2A} 受容体で活性を示す化合物は、 5-HT_{2A} 受容体の変調に関する病態の治療または予防において利用することができる。そのような病態の例には、

高血圧、睡眠障害、幻覚誘発活性、精神病、不安、うつ病、体温調節、栄養障害、および低血圧が含まれる。Leonard, B. E., International Clinical Psychopharmacology, 7, 13~21 (1992)。

「受容体ブロック用量」という用語は、哺乳動物において5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および5-HT_{1C}受容体よりなる群から選択される標的化受容体をブロックするのに必要な化合物の量を意味する。活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、1日当りの投薬量は、通常、約0.05~約250 mg/kg(体重)の範囲内に入るであろう。成人の治療においては、一回または分割用量で約0.5~100 mg/kgの範囲が好ましい。約5 mg/kg~約60 mg/kgおよび約10 mg/kg~約50 mg/kgの範囲が特に好ましい。しかし、実際に投与される化合物の量は、治療すべき病態、投与すべき化合物の選択、個々の患者の年齢、体重並びに応答、患者の症状の重篤度、および選択された投与経路を含め、関連事情を考慮した上で医者により決定されるであろうことから、先の投与量範囲は、本発明の範囲を何ら制限しようとする意図するものではないということが分かるであろう。該化合物は、経口、経皮、皮下、鼻腔内、筋肉内、および静脈内経路といったような種々の経路により投与することができる。

何ら製剤化することなく、本発明の化合物を直接投与することは可能であるが、該化合物は、薬学上許容され得る賦形剤および本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる医薬品製剤の形で使用するのが好ましい。そのような組成物は、本発明の化合物を約0.1重量%~約90.0重量%含む。このように、本発明はまた、本発明の化合物および薬学上許容され得る賦形剤を含んでなる医薬品製剤も提供する。

本発明の組成物を製造する際は、通常、活性成分を、担体となり得る賦形剤と混合するか、または担体で希釈するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態となり得る担体内に充填する。担体が希釈剤として働く場合、担体は、固体、半固体、または液体の物質であってよく、これは活性成分に対してビヒクル、賦形剤または媒質として働く。従って、該組成物は、錠剤、丸剤、粉末剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、乳剤、溶液剤、シロップ

剤、懸濁剤、エアゾール剤(固体として、または液体媒質中に)、および軟カプセル剤並びに硬カプセル剤の形にすることができる。

本発明の化合物は、所望により、経皮的に送達することができる。経皮浸透増強剤およびパッチ等を含む送達システムは、当業者に周知である。

適当な担体、賦形剤、および希釈剤の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、トラガカント、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、メチルー並びにプロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、水、および鉱油が含まれる。該製剤にはまた、湿潤剤、乳化剤並びに懸濁化剤、保存剤、甘味料または香料も含まれ得る。当業界で周知の方法を使用することにより、患者に投与した後、活性成分を即座に、持続的に、または遅延して放出するよう、本発明の製剤を製剤化することができる。

既知の経皮送達システムおよび賦形剤を用いて、本発明の化合物を経皮的に送達することができる。最も好ましくは、本発明の化合物を、これに制限されるものではないが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、並びにアザシクロアルカン-2-オンを含め、浸透増強剤と混合して、パッチまたは同様の送達システム中に組み込む。所望により、ゲル化剤、乳化剤、および緩衝剤を含め、さらなる賦形剤を経皮製剤に加えてもよい。

経口投与の場合は、理想的には、本発明の化合物を担体並びに希釈剤と混合して、錠剤に成形するか、またはゼラチンカプセルに充填することができる。

組成物は、単位投薬量形態で製剤化するのが好ましく、各々の投薬量に、活性成分を約1～約500mg、さらに通常は約5～約300mg含む。「単位投薬量形態」という用語は、対象となるヒトや他の哺乳動物に対する単位的投薬量として適当な、物理的に独立した単位を示し、各々の単位は、所望の治療効果が得られるよう、適当な医薬品担体と共に、あらかじめ決定された量の活性物質を含む。

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、1日当りの投薬量は、通常、約0.05～約250mg/kg(体重)の範囲内に入るであろう。成

人の治療においては、一回または分割用量で約0.5～100 mg/kgの範囲が好ましい。約5 mg/kg～約60 mg/kgおよび約10 mg/kg～約50 mg/kgの範囲が特に好ましい。しかし、実際に投与される化合物の量は、治療すべき病態、投与すべき化合物の選択、個々の患者の年齢、体重並びに応答、患者の症状の重篤度、および選択された投与経路を含め、関連事情を考慮した上で医者により決定される。

るであろうことから、先の投与量範囲は、本発明の範囲を何ら制限しようと意図するものではないということが分かるであろう。該化合物は、経口、経皮、皮下、鼻腔内、筋肉内、直腸、および静脈内経路といったような種々の経路により投与することができる。

本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の医薬組成物は、活性化合物を医薬品担体と共に単位投薬量形態で製剤化することにより製造するのが最も好ましい。単位投薬量形態の幾つかの例は、錠剤、丸剤、粉末剤、水性並びに非水性経口溶液剤並びに懸濁剤、経皮送達装置並びにパッチ、および1つまたはそれ以上の単位投薬量を含む容器に充填された非経口溶液剤であって、個々の用量に小分けすることができる。適当な医薬品担体および／または希釈剤の幾つかの例には、ゼラチンカプセル、ラクトースおよびスクロースを含む糖、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンといったようなデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、および酢酸フタル酸セルロースといったようなセルロース誘導体、ゼラチン、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびカカオ脂といったような植物油、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、水、寒天、アルギン酸、等張食塩水、リン酸塩緩衝溶液、乳酸、グリコール酸、微晶質セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸二カルシウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、クロスカルメロース(croscarmellose)、アルギン酸、デンプングリコール酸ナトリウム、硫酸ラウリル、さらにはまた医薬品製剤で使用する他の適合物質が含まれる。生分解性ポリマーまたは他の既知の方法を用いて、該活性化合

物を微粒子として製造することができる。既知の製剤化技術を用い、該組成物を製造して、迅速に溶解する組成物、持続的に放出する組成物、または標的化送達組成物を得ることができる。本発明の組成物は、着色剤、香味料、および／または保存剤といったような他の成分を含み得る。該組成物は、他の治療物質(例えば、制酸剤または鎮痛剤)を含み得る。

製造物品には、包装用材料が含まれるであろう。包装用材料には、容器が含まれるのが好ましい。好ましい容器および包装用材料は、充填すべき化合物の特性を用いて選択することができる。例えば、好ましい容器は、ガラス製、プラスチック製、ホイル製の、透明、琥珀色の、シールされたバブル包装(sealed bubble packaging)であり得、また他の既知の医薬品包装技術を組み合わせることができる。該包装には、綿、シリカもしくは他の乾燥剤、および／または測定装置といったような特徴が含まれ得る。製造物品には、該組成物が5-HT_{2B}受容体刺激機能不全と関係する病態の治療に有用であることを示す標識が含まれるべきである。最も好ましくは、該病態は尿失禁、膀胱機能不全、子宮機能不全、心臓血管障害、および呼吸障害よりなる群から選択される。

本発明の操作をより完全に説明するために、以下の製剤例を示す。それらの例は、単に説明するだけのものであって、本発明の範囲を制限しようと意図するものではない。該製剤では、本発明のどの化合物も活性化化合物として使用することができる。

製剤例 1

以下の成分を用いて、硬ゼラチンカプセル剤を製造する。

	量／カプセル	重量濃度(%)
(+/-) 6-エチル-8-クロロ-1- [(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]- 1,2,3,4-テトラヒドロ-9H- ピリド[3,4b]-インドール 塩酸塩	250mg	55.0
乾燥デンプン	200mg	43.0
ステアリン酸マグネシウム	10mg	2.0
	460mg	100.0

上記成分を混合して、硬ゼラチンカプセルに460mg量で充填する。

製剤例2

薬物を各々20mg含むカプセル剤を以下のようにして製造する。

	量/カプセル	重量濃度(%)
6-メチル-8-エチル-1- [(3-ブロモ-4-クロロフェニル)- メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	20mg	10.0
デンプン	89mg	44.5
微晶質セルロース	89mg	44.5
ステアリン酸マグネシウム	2mg	1.0
	200mg	100.0

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No.45メッシュU.S.篩に通して、硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例3

薬物を各々100mg含むカプセル剤を以下のようにして製造する。

	量/カプセル	重量濃度(%)
5-フルオロ-6-メチル- 1-(1-(3-メチルアミノフェニル)- メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	100mg	30.00
ポリオキシエチレンソルビタン モノオレイン酸塩	50mg	0.02
粉末デンプン	250mg	69.98
	400mg	100.00

上記成分を完全に混合して、空のゼラチンカプセルに入れる。

製剤例4

活性成分を10mg含む錠剤を以下のようにして製造する。

	量／カプセル剤	重量濃度(%)
6-フルオロ-8-フェノキシ- 1-(1-(4-エトキシフェニル)- メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	10 mg	10.0
デンプン	45 mg	45.0
微晶質セルロース	35 mg	35.0
ポリビニルピロリドン (10% 水溶液として)	4 mg	4.0
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg	0.5
タルク	1 mg	1.0
	100 mg	100.0

活性成分、デンプンおよびセルロースをNo. 45メッシュU.S.篩に通して、完全に混合する。その結果得られた粉末とポリビニルピロリドン溶液とを混合した後、これをNo. 14メッシュU.S.篩に通す。このようにして製造した顆粒を50℃～60℃で乾燥して、No. 18メッシュU.S.篩に通す。次いで、その顆粒に、あらかじめNo. 60メッシュU.S.篩に通しておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを加え、混合した後、これを打錠機で圧縮して、重量が100mgである錠剤を得る。

製剤例 5

以下の成分を用いて、錠剤を製造することができる。

	量/カプセル剤	重量濃度(%)
5,6-ジフルオロ-1-(1-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	250mg	38.0
微晶質セルロース	400mg	60.0
二酸化ケイ素 フュームド	10mg	1.5
ステアリン酸	5mg	0.5
	665mg	100.0

各成分を混合し、圧縮して、各々の重量が665mgである錠剤を成形する。

製剤例 6

5ml用量につき、薬物を各々5mg含む懸濁剤は以下の通りである。

	懸濁剤5mlにつき
3-メチル-5-クロロ-6-メチル-1-(1-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	5 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50 mg
シロップ	1.25ml
安息香酸溶液	0.10ml
香料	適量
着色料	適量
水	加えて5mlとする

薬物をNo.45メッシュU.S.篩に通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペースト状物質とする。安息香酸溶液、

香料および着色料を少量の水で希釈して、そのペースト状物質に攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えて、必要とされる容量とする。

製剤例 7

以下の成分を含むエアゾール溶液を製造する。

	重量濃度(%)
5-プロピル-6-エチル- 1-[(3,4-ジメトキシフェニル)- メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール 塩酸塩	0.25
エタノール	29.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00
	100.00

活性化合物をエタノールと混合して、その混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃まで冷却して、充填装置に移す。次いで、必要とされる量をステンレス鋼製の容器に入れて、さらに残りの量のプロペラントで希釈する。次いで、その容器にバルブ装置を取り付ける。

製剤例 8

注射用剤は以下のようにして製造することができる。

	量/バッチ
6-(1-メチルエチル)- 1,2,3,4-テトラヒドロ-1- (1-(4-ジメチルアミノナフタレニル)-メチル)- 9H-ピリド[3,4b]-インドール (Z)-2-ブタン二酸塩	50mg
注射用デバゼピド(Devazepide)	適量

化合物またはそれらの適当な塩を、例えば、エタノールに溶解して、0.2ミクロンのフィルターに通す。濾過した溶液のアリコートをアンプルまたはバイアルに加え、シールして、滅菌する。

製剤例 9

活性成分を10mg含む錠剤を以下のようにして製造する。

	量/錠剤	重量濃度(%)
7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-10-(1-(2-ジメチルアミノナフチレンイル)-メチル-11H-ベンゾ[g]-ピリド[3, 4b]-インドール(Z)-2-ブタン二酸塩	6 g	2.0
トウモロコシデンプン	200 g	78.0
微晶質セルロース	46 g	18.0
ステロテックス(Sterotex)粉末 HM	4 g	1.5
精製水	300 ml	

プラネタリー(planetary)混合機中、活性成分、デンプンおよびセルロースと一緒に合わせて、2分間混合する。その混合物に水を加えて、1分間混合する。その結果得られた混合物をトレイ上に広げて、水分レベルが1～2%となるまで、熱風オーブン中、50℃で乾燥した。次いで、乾燥した混合物を#RH2Bスクリーンに通すFitzmillで粉砕して、粉砕混合物に戻し加える。その混合物を5分間ドラム回転する。50mg、150mg、および200mgの圧縮錠剤を適当な大きさとするパンチで成形する。

製剤例 10

以下の成分を用いて、カプセル剤を製造する。

	量/カプセル	重量濃度(%)
(+/-) 6-メチル-1-(1-(3-エチルアミノナフタレニル)-1-エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3, 4b]-インドール(Z)-2-ブタン二酸塩	200 mg	49.0
ラクトース USP	200 mg	49.0
セロテックス(Serotex)粉末	10 mg	2.0
	410 mg	100.0

上記成分を混合して、硬ゼラチンカプセルに410mg量で充填する。

製剤例 11

以下の成分を用いて、硬ゼラチンカプセル剤を製造する。

	量/カプセル	重量濃度(%)
トランス-9-メチル-5-(1-ナフチルメチル)- 1,2,3,4,4a,5,6,10c- オクタヒドロシクロ- ペンタ[a]ピリド[3,4b]-インドール 塩酸塩	250mg	55.0
乾燥デンプン	200mg	43.0
ステアリン酸マグネシウム	10mg	2.0
	460mg	100.0

上記成分を混合して、硬ゼラチンカプセルに460mg量で充填する。

製剤例 1 2

薬物を各々20mg含むカプセル剤を以下のようにして製造する。

	量/カプセル	重量濃度(%)
スピロ-6,6[2-(3,5-ジメトキシ)-1,2,3,4- テトラヒドロナフチル]-10-メチル- 2,3,4,4a,5,6,7,11a- オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キヌクリジン 塩酸塩	20mg	10.0
デンプン	89mg	44.5
微晶質セルロース	89mg	44.5
ステアリン酸マグネシウム	2mg	1.0
	200mg	100.0

活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No.45メッシュU.S.篩に通して、硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 1 3

薬物を各々100mg含むカプセル剤を以下のようにして製造する。

	量／カプセル	重量濃度(%)
スピロ-6,6[2-(3-フルオロ- 4-メトキシ)-1,2,3,4- テトラヒドロナフチル]-10-メチル- 2,3,4,4a,5,6,7,11a- オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キヌクリジン 塩酸塩	100mg	30.00
ポリオキシエチレンソルビタン モノオレイン酸塩	50mg	0.02
粉末デンプン	250mg	69.98
	350mg	100.00

上記成分を完全に混合して、空のゼラチンカプセルに入れる。

製剤例 14

活性成分を10mg含む錠剤を以下のようにして製造する。

	量／錠剤	重量濃度(%)
8-フルオロ-10-フェノキシ- 6-(1-ナフチルメチル)- 2,3,4,4a,5,6,7,11c- オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キノリン 酒石酸塩	10 mg	10.0
デンプン	45 mg	45.0
微晶質セルロース	35 mg	35.0
ポリビニルピロリドン (10% 水溶液として)	4 mg	4.0
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5mg	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	0.5
タルク	1 mg	1.0
	100 mg	100.0

活性成分、デンプンおよびセルロースをNo.45メッシュU.S.篩に通して、完全に混合する。その結果得られた粉末とポリビニルピロリドン溶液とを混合した後、これをNo.14メッシュU.S.篩に通す。このようにして製造した顆粒を

50℃～60℃で乾燥して、No.18メッシュU.S.篩に通す。次いで、その顆粒に、あらかじめNo.60メッシュU.S.篩に通しておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびタルクを加え、混合した後、これを打錠機で圧縮して、重量が100mgである錠剤を得る。

製剤例 15

以下の成分を用いて、錠剤を製造することができる。

	量／錠剤	重量濃度(%)
8-メチル-10-メトキシ- 6-(1-ナフチルエチル)- 2,3,4,4a,5,6,7,11c- オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キノリン	250mg	38.0
微晶質セルロース	400mg	60.0
二酸化ケイ素 フュームド	10mg	1.5
ステアリン酸	5mg	0.5
	665mg	100.0

各成分を混合し、圧縮して、各々の重量が665mgである錠剤を成形する。

製剤例 16

5ml用量につき、薬物を各々5mg含む懸濁剤は以下の通りである。

懸濁剤 5 mlにつき

8-クロロ-10-シクロプロピル- 6-(1-ナフチルエチル)- 2,3,4,4a,5,6,7,11c-オクタヒドロ- 1H-インドロ[2,3-c]キノリン	5	mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50	mg
シロップ	1.25	ml
安息香酸溶液	0.10	ml
香料	適量	
着色料	適量	
水	加えて5 mlとする	

薬物を No. 45 メッシュ U.S. 篩に通し、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペースト状物質とする。安息香酸溶液、香料および着色料を少量の水で希釈して、そのペースト状物質に攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加えて、必要とされる容量とする。

製剤例 17

以下の成分を含むエアゾール溶液を製造する。

	重量濃度(%)
スピロ-6,6[2-(3-エチル-4-エトキシ)- 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル]-10-メチル- 2,3,4,4a,5,6,7,11a-オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キノクリジン マレイン酸塩	0.25
エタノール	29.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00
	100.00

活性化化合物をエタノールと混合して、その混合物をプロペラント 22 の一部に加え、-30℃まで冷却して、充填装置に移す。次いで、必要とされる量をステンレス鋼製の容器に入れて、さらに残りの量のプロペラントで希釈する。次いで、その容器にバルブ装置を取り付ける。

製剤例 18

以下の成分を用いて、錠剤を製造することができる。

	量／錠剤	重量濃度(%)
スピロ-6,6[2-(3-エチル-4- エトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ- 6-メチル-ナフチル]-10-メチル- 2,3,4,4a,5,6,7,11a- オクタヒドロ-1H- インドロ[2,3-c]キヌクリジン マレイン酸塩	250mg	38.0
微晶質セルロース	400mg	60.0
二酸化ケイ素 フュームド	10mg	1.5
ステアリン酸	5mg	0.5
	665mg	100.0

各成分を混合し、圧縮して、各々の重量が665mgである錠剤を成形する。

以下の方法を用いて、本発明の化合物を5-HT_{1c}受容体親和性に関して試験した。

I A. 生物学的試薬の調製

ウシ脳を屠殺直後に摘出して、脈絡叢を氷上で切開した。体重が125～150gである雄のSprague-Dawleyラット(Harlan Industries、Cumberland、IN)を断頭により屠殺した。各々の脳を直ちに摘出して、大脳皮質を氷上で切開した。組織を0.32mol/Lのショ糖9体積中でホモジナイズして、1,000×gで10分間遠心分離した。その上清を17,000×gで20分間遠心分離した。そのペレットを50mMのトリス-HCl(pH7.4)100体積中に懸濁させ、37℃で10分間インキュベートして、50,000×gで10分間遠心分離し、またその工程を3回繰り返した。その最終ペレットを-70℃で凍結して、2週間以内に使用した。ペレットは、使用する前に生理緩衝液で再び水和した。

II. アッセイ法

5-HT_{1c}および5-HT₂受容体に関する放射リガンド結合アッセイを記載された方法に従って行った。該アッセイは、Hoyer D、Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites、J. Receptor Res.、8、59～81 (1988)、およびHoyer D、Engel G、Kalkman HO、Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition sites in rat and pig brain membranes: Radio-ligand binding studies with [³H] 5-HT, [³H] 8-OH-DPAT, (-)[¹²⁵I]iodocyanopindolol, [³H]mesulergine and [³H]ketanserin、Eur. J. Pharmacol.、118、13～23 (1985)により記載されているようにして行うことができる。

試験化合物の濃度を増加させる5-HT_{1c}受容体アッセイの場合は、ポリスチレンチューブ中、50 mMのトリス-HCl緩衝液(pH 7.4)およびトリチウム化メスラジン(mesulergine)(2.0 nM)(³Hリガンド)を室温で混合した。あらかじめ37℃で20分間インキュベートしておいた、再び懸濁させた脈絡叢組織を加えることにより、反応を開始した。その反応混合物を37℃の水浴中で15分間インキュベートした。

あらかじめトリス緩衝液(pH 7.4)に浸しておいたWhatman GF/Bガラスフィルターに通して急速濾過、(Brandel Cell Harvester)することにより、反応を終了した。次いで、そのフィルターを氷冷トリス緩衝液(pH 7.4)5 mlで2回洗浄した。洗浄したフィルターをシンチレーションバイアル中に入れ、10 mlのRedySolv、(Brandel)、を加えて、試料をSearle D-300 βカウンタで計数した。幾つかの場合における3回の実験測定に関して平均および標準誤差統計を計算した。平均値を3つまたそれ以上の別々の測定から得た。反応混合物に対するインキュベーション時間は、37℃で15分であった。

放射リガンド結合の50%阻害を引き起こす濃度(IC₅₀)およびHill係数をコンピューター支援回帰分析により得た。

放射リガンド結合試験：

形質転換細胞からの膜調製。

4℃、2,200×gで15分間遠心分離することにより、クローン化ラットの

5-H T_{2B}受容体を発現する懸濁細胞を回収した。Kursar, J.D., D.L.Nelson, D.B.Wainscott, M.L.Cohen, および M.Baez, Mol. Pharmacol., 42: 549~557 (1992)。そのペレットを50 mMのトリス-HCl (pH 7.4) 中にボルテックスすることにより、結合アッセイ用の膜を調製した(0.5 × 10⁹細胞/30 ml)。次いで、その組織懸濁液を、4℃、39,800 × g で10分間遠心分離した。1回目と2回目の洗浄の間に37℃で10分間インキュベーションする合計3回の洗浄について、この手順を繰り返した。15秒間65にセットしたTissumizer (Tekmar, Cincinnati, OH) を用いて、最終ペレットを67 mMのトリス-HCl (pH 7.4) 中でホモジナイズした(低レベルおよび比較的高レベルの5-H T_{2B}受容体を発現する細胞に関して、最初の細胞数が各々、20~40および12.5 × 10⁶細胞/mlで)。

[³H]5-H T 結合試験。

Biomek 1000 (Beckman Instruments, Fullerton, CA) を用いて、結合アッセイを自動化して、全量0.8 ml中で3回行った。膜懸濁液200 μl (0.04~0.27 mgタンパク) および薬物の希釈水溶液200 μlを、[³H]5-H T、パージリン、CaCl₂、およびL-アスコルビン酸を含む67 mMのトリス-HCl (pH 7.4) 400 μlに加えた。パージリン、CaCl₂、およびL-アスコルビン酸の最終濃度は各々、10 μM、3 mM、および0.1%であった。試験管を37℃で15分間または0℃で2時間インキュベートした(これらの両方の条件に関して結合平衡を確認した)後、あらかじめ0.5%のポリエチレンジアミンに浸しておき、またあらかじめ50 mMの氷冷トリス-HCl (pH 7.4) で冷却しておいたWhatman GF/Bフィルターに通すBrandel cell harvester (Model MB-48R; Brandel, Gaithersburg, MD) を用いて、急速に濾過した。次いで、そのフィルターを50 mMの氷冷トリス-HCl (pH 7.4) 1 mlで急速に4回洗浄した。そのフィルター上に捕集された[³H]5-H Tの量を液体シンチレーション分光測定 (Ready Protein) により測定し、またBiomek 1000 (Beckman Instruments, Fullerton, CA) を用いて自動化して、全量0.8 ml中で3回行った。膜懸濁液200 μl (0.04~0.27 mgタンパク) および薬物の希釈水溶

液 200 μ l を、 $[^3\text{H}]$ 5-HT、パージリン、 CaCl_2 、および L-アスコルビン酸を含む 67 mM のトリス-HCl (pH 7.4) 400 μ l に加えた。パージリン、 CaCl_2 、および L-アスコルビン酸の最終濃度は各々、10 μ M、3 mM、および 0.1 % であった。チューブを 37 $^{\circ}\text{C}$ で 15 分間または 0 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間インキュベートした(これらの両方の条件に関して結合平衡を確認した)後、あらかじめ 0.5 % のポリエチレンイミンに浸しておき、またあらかじめ 50 mM の氷冷トリス-HCl (pH 7.4) で冷却しておいた Whatman GF/B フィルターに通す Brandel cell harvester (Model MB-48R; Brandel, Gaithersburg, MD) を用いて、急速に濾過した。次いで、そのフィルターを 50 mM の氷冷トリス-HCl (pH 7.4) 1 ml で急速に 4 回洗浄した。そのフィルター上に捕集された $[^3\text{H}]$ 5-HT の量を液体シンチレーション分光測定 (Ready Protein and Beckman) により測定し、また部分 F-検定を用いて、1 部位または 2 部位結合モデルに対する最良の適合に関して測定した。De Lean, A., A.A. Hancock、お

よび R. J. Lefkowitz、Mol. Pharmacol., 21: 5~16 (1981)。1 部位結合モデルについては以下の式を使用し、

$$\text{結合} = \frac{B_{\max} \times [L]}{K_d + [L]}$$

[式中、結合 = 特異的に結合した $[^3\text{H}]$ 5-HT の量、 B_{\max} = 結合部位の最大数、 K_d = 平衡解離定数、および $[L]$ = $[^3\text{H}]$ 5-HT の遊離濃度である]、2 部位結合モデルについては以下の式を使用した。

$$\text{結合} = \frac{B_{\max 1} \times [L]}{K_{d1} + [L]} + \frac{B_{\max 2} \times [L]}{K_{d2} + [L]}$$

[式中、結合 = 特異的に結合した $[^3\text{H}]$ 5-HT の量、 $B_{\max 1}$ = 高親和性結合部位の最大数、 $B_{\max 2}$ = 低親和性結合部位の最大数、 K_{d1} = 高親和性部位に関する平衡解離定数、 K_{d2} = 低親和性部位に関する平衡解離定数、および $[L]$ = $[^3\text{H}]$ 5-HT の遊離濃度である]。

4 つのパラメーター算定式の非線形回帰分析 (Systat, Systat Inc, Evanston, IL) により、競合アッセイから得られた IC_{50} 値、 IP_3 標準曲線に関する

結合パラメーター、および IP_3 アッセイから得られた EC_{50} 値および E_{max} 値を決定した。De Lean, A., A. A. Hancock、および R. J. Lefkowitz、Mol. Pharmacol., 21: 5~16 (1981)。Cheng-Prusoffの式を用いて、 IC_{50} 値を K_i 値に変換した。Cheng, Y., および W. H. Prusoff、Biochem. Pharmacol., 22: 3099~3108 (1973)。

実質的には、上記の放射リガンドアッセイで記載した方法を用い、本発明の化合物を試験して、以下の表 I に要約する。表 I における数値は、先に記載したようにして計算された K_i 値として表す。表 I において数値が記載されていない箇所は、該化合物を対応するアッセイで試験しなかったことを示す。

表 1

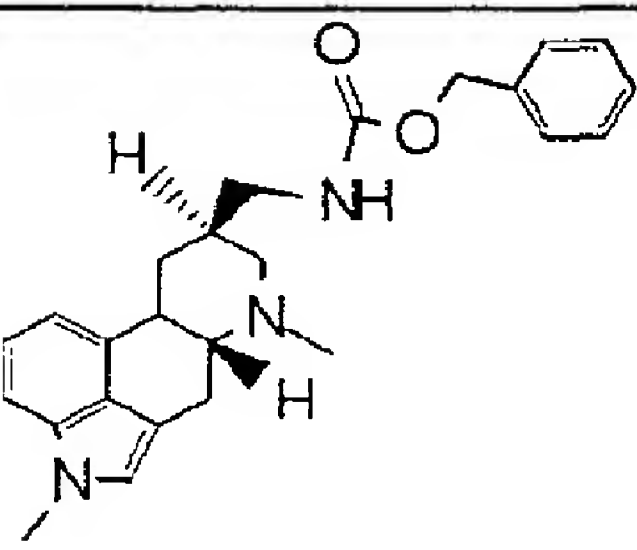
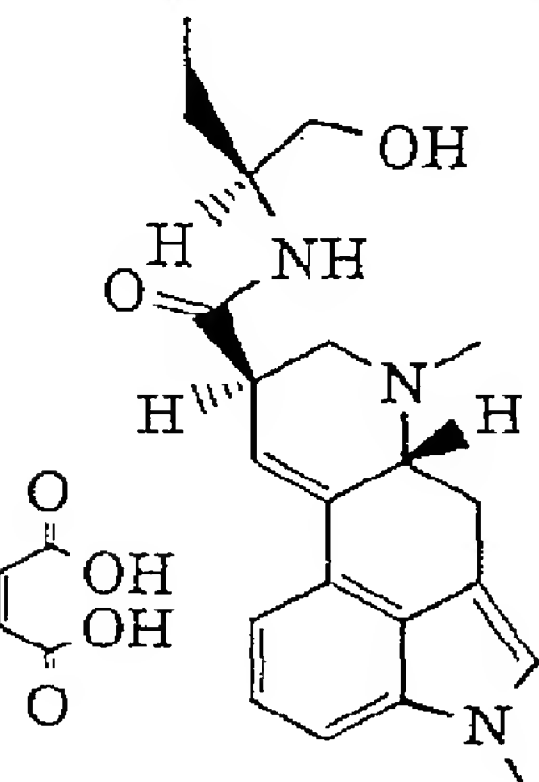
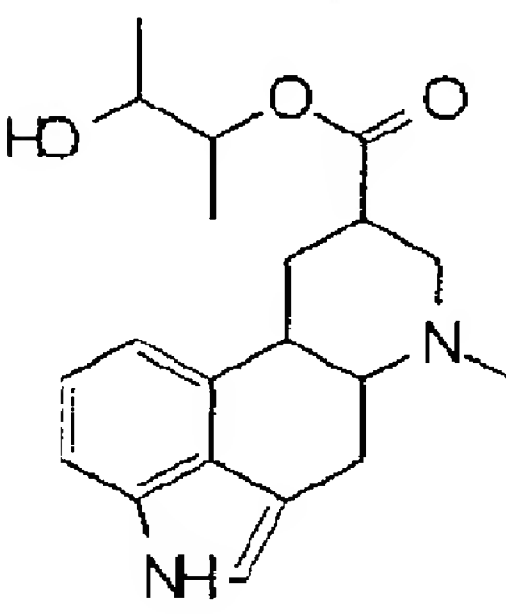
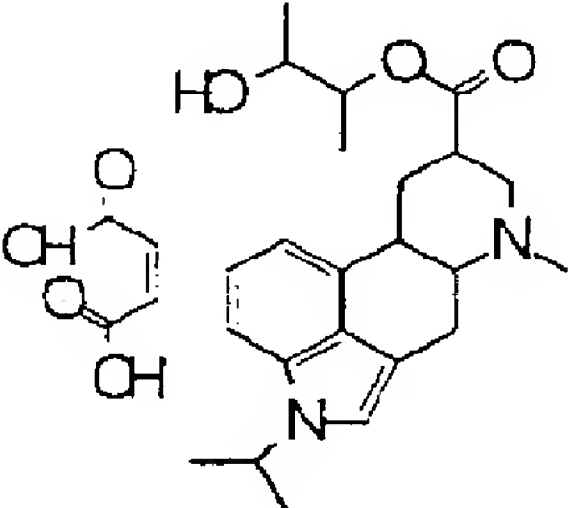
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 6.62 SEM = 0.09 N = 4			
	AVG. = 6.28 SEM = 0.91 N = 4			
	AVG. = 12.20 SEM = 1.54 N = 3			
	AVG. = 6.87 SEM = 0.55 N = 3			

表 1

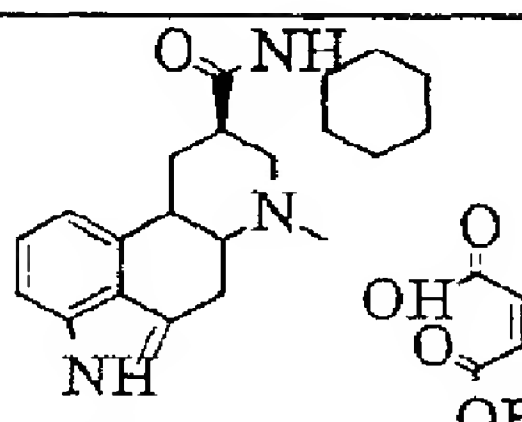
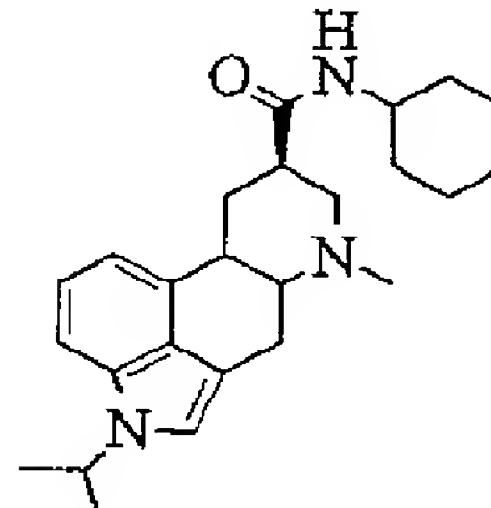
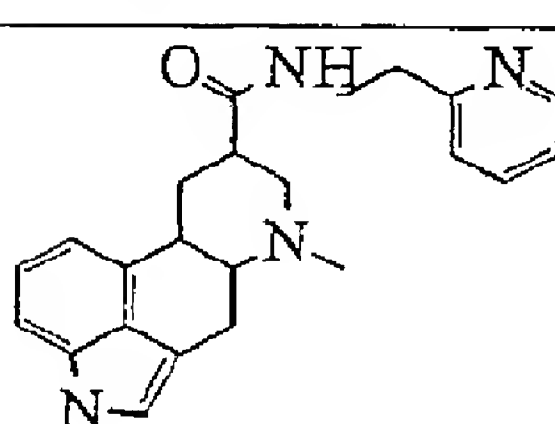
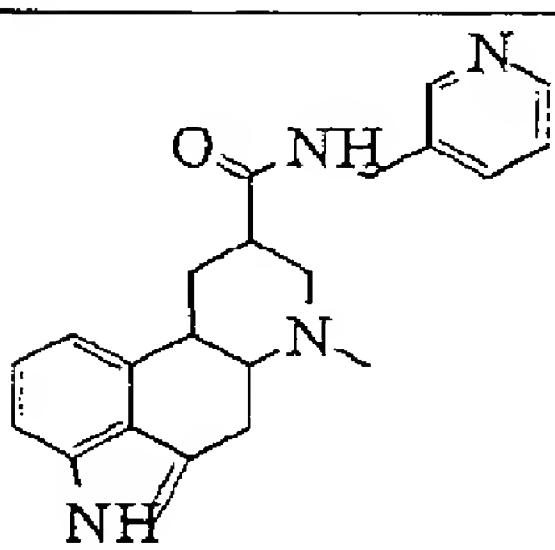
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 193525	AVG. = 18.98 SEM = 7.56 N = 6		= 0.90 = 0.32 = 5	= 5.12 = 1.21 = 5
 237733	AVG. = 15.11 SEM = 2.43 N = 6		= 15.09 = 2.26 = 5	= 2.05 = 0.29 = 5
 2449	AVG. = 24.49 SEM = ? N = 2			
 3513	AVG. = 35.13 SEM = ? N = 1			

表 1

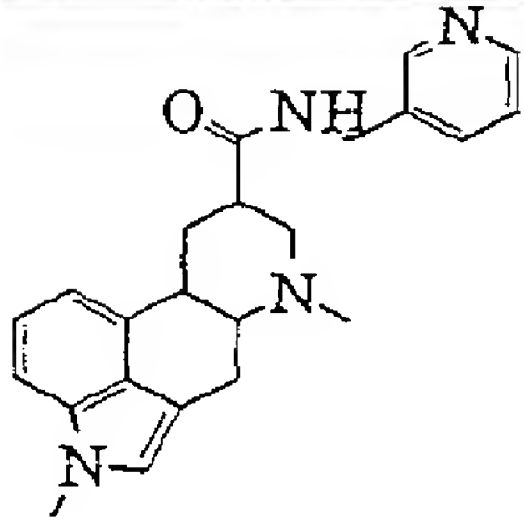
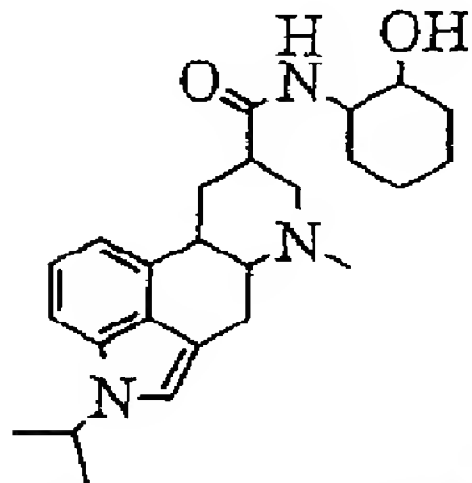
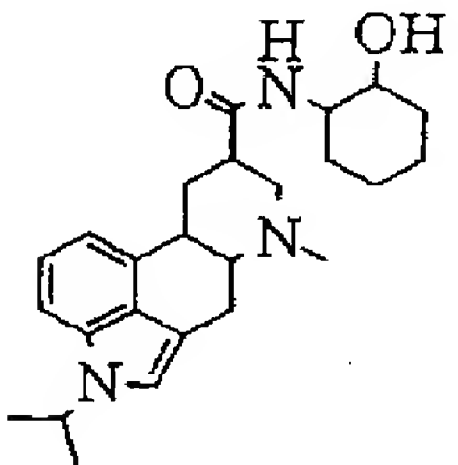
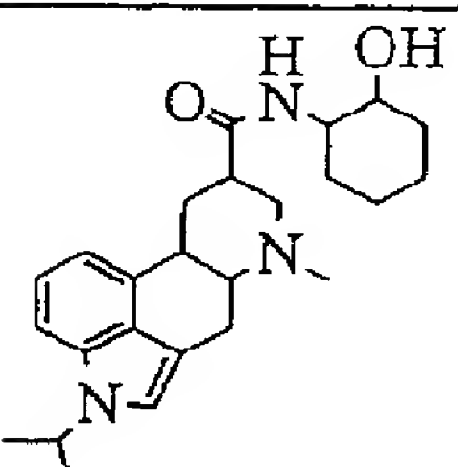
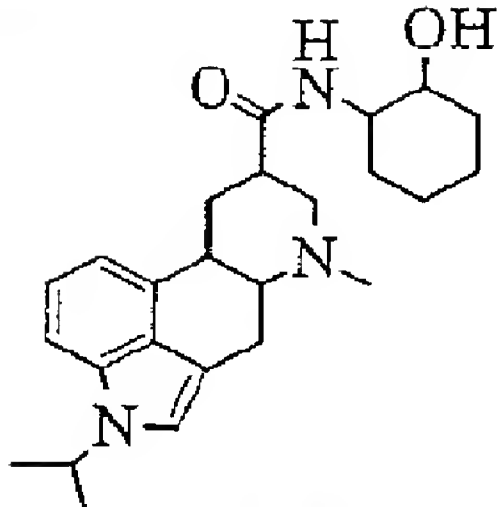
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 15.53 SEM = ? N = 1			
 215403 シス異性体 L	AVG. = 10.24 SEM = 5.05 N = 4		= 74.49 = 6.34 = 3	= 8.91 = 0.64 = 3
 215047 異性体 L	AVG. = 11.36 SEM = 4.21 N = 4		= 107.74 = 16.32 = 3	= 12.44 = 2.29 = 3
 215046 異性体 U	AVG. = 8.61 SEM = 4.21 N = 4		= 15.80 = 3.03 = 3	= 2.39 = 0.26 = 3

表 1

構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット	K _i ヒト	K _i ヒト	K _i ラット
	5-HT _{2B}	5-HT _{2B}	5-HT _{2A}	5-HT _{2A}
	AVG. = 9.35		= 18.60	= 2.44
	SEM = 4.36		= 2.42	= 0.35
	N = 4		= 3	= 3
	215404 シス異性体 U			

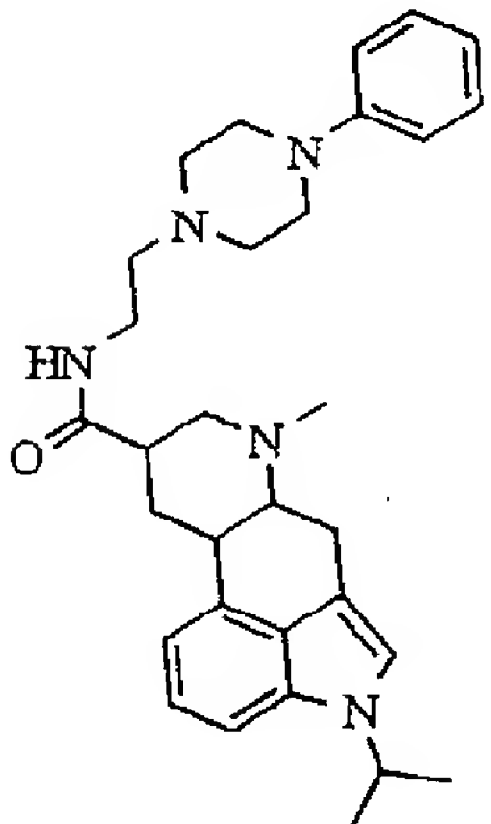
	AVG. = 11.87		= 32.71	
	SEM = 1.93		= 0.84	
	N = 2		= 2	

表 1


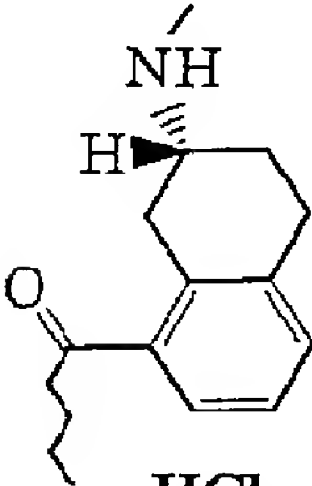
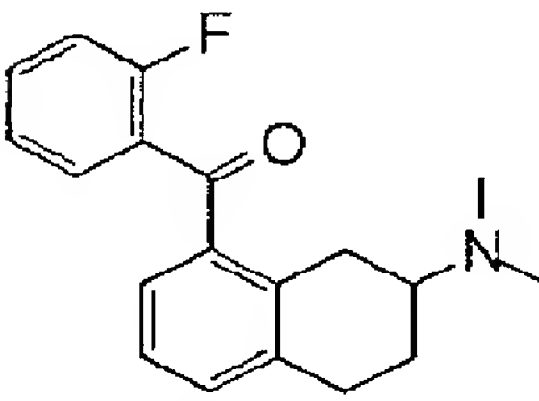
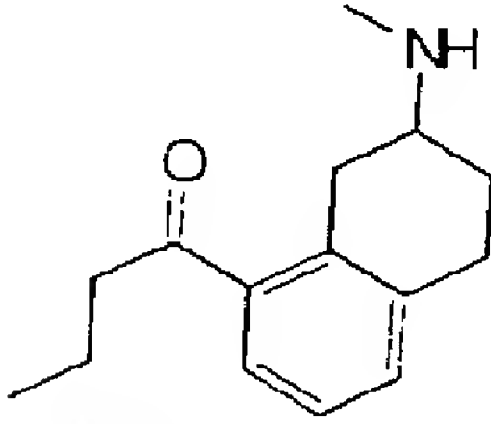
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 8-OH-DPAT HBr	AVG. = 4115.29 SEM = 311.55 N = 3			
 HCl	AVG. = 5153.15 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 3019.67 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 1501.95 SEM = ? N = 1			

表 1

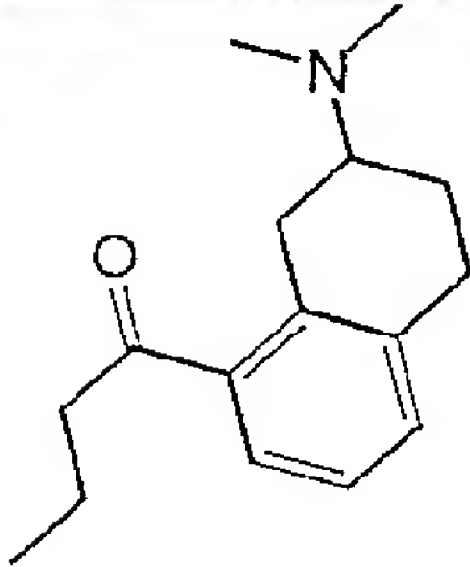
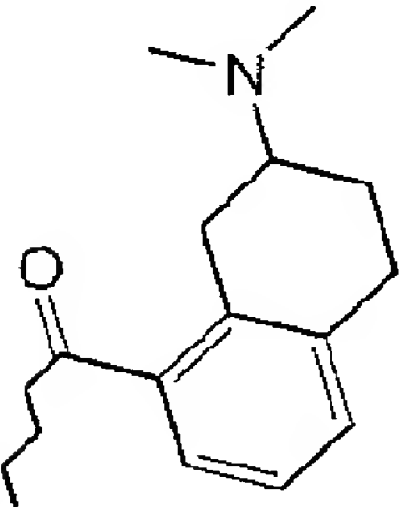
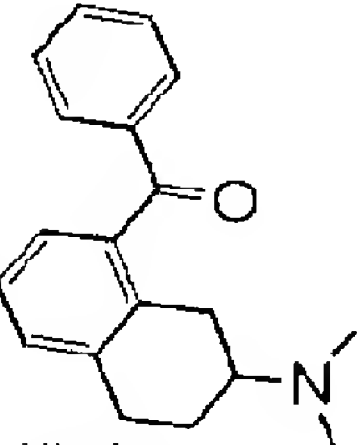
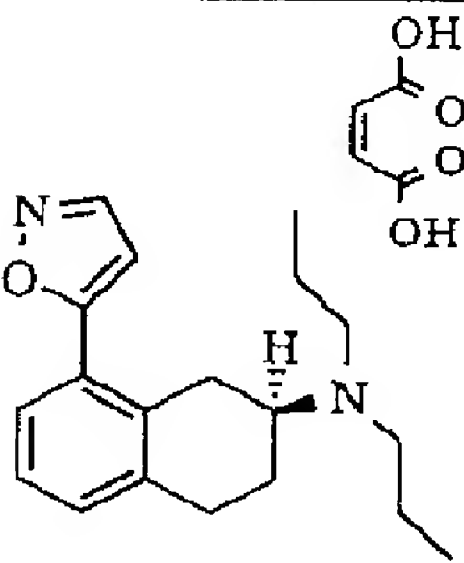
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 862.41 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 936.34 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 1752.56 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 79.27 SEM = 5.39 N = 6	= 215.15 = 4.97 = 2	= 6158.98 = 2084.19 = 2	

表 1

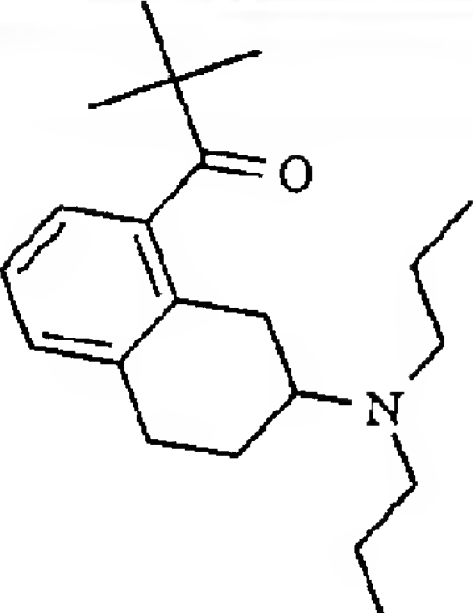
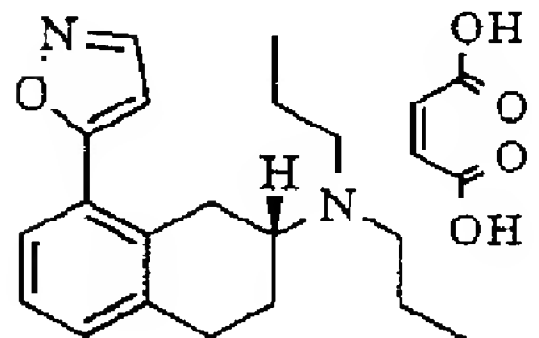
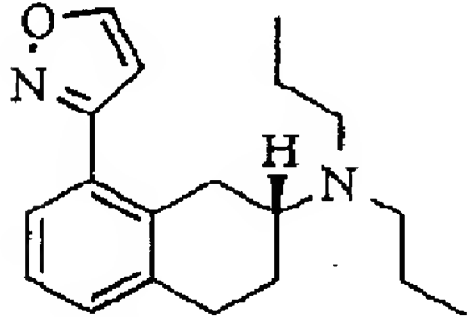
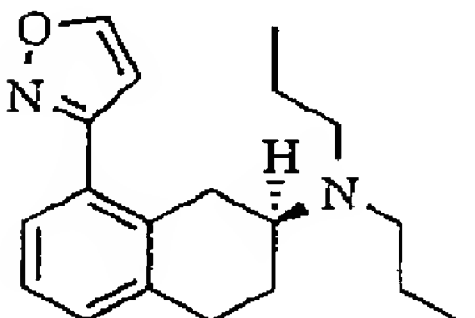
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 異性体 1 HBr	AVG. = 0.00 SEM = ? N = 1	= 4749.52 = ? = 1	= 2229.48 = ? = 1	
	AVG. = SEM = N =	= 508.94 = 45.08 = 3	= 354.03 = 41.34 = 3	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 784.17 = 32.35 = 3	= 127.21 = 28.34 = 3	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 256.63 = 9.56 = 3	= 5690.86 = 560.80 = 3	

表 1

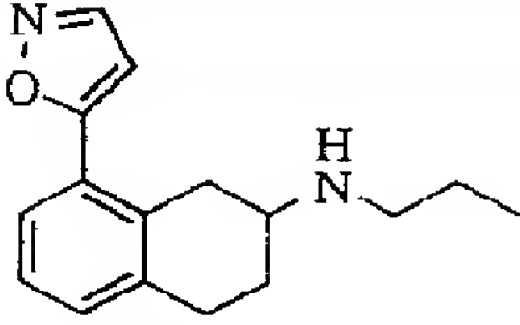
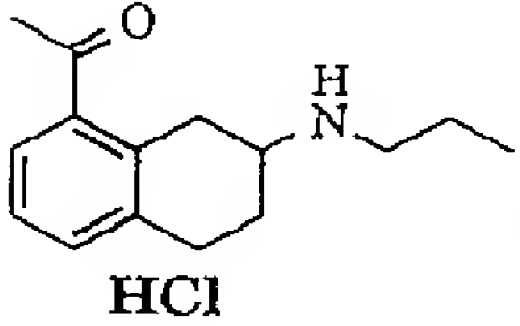
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 1018.01 = ? = 1	= 6028.85 = ? = 1	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 1789.87 = ? = 1	= 0.00 = ? = 1	

表 1

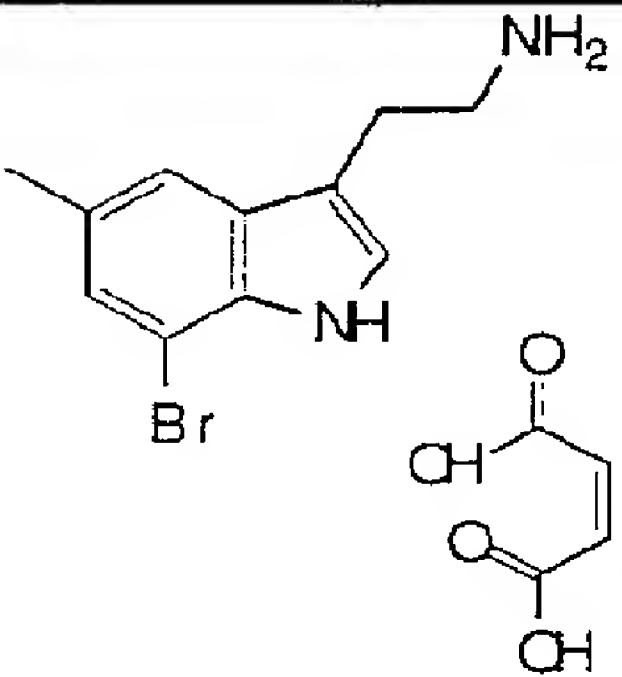
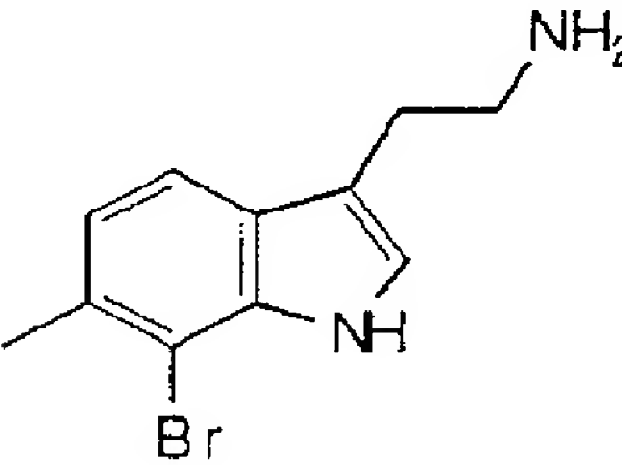
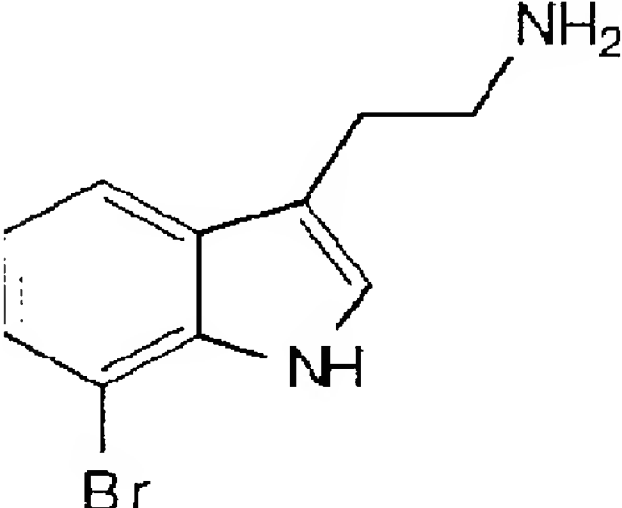
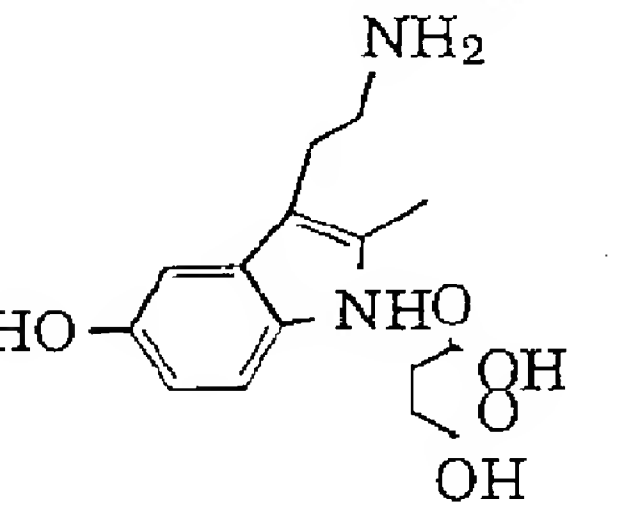
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 AVG. = 37.58 SEM = 4.76 N = 3				
 HCl AVG. = 11.34 SEM = 2.24 N = 3			= 33.67 = 2.01 = 3	= 14.22 = 2.36 = 3
 HCl AVG. = 32.03 SEM = 3.49 N = 4				
 AVG. = 283.84 SEM = 13.48 N = 3				

表 1

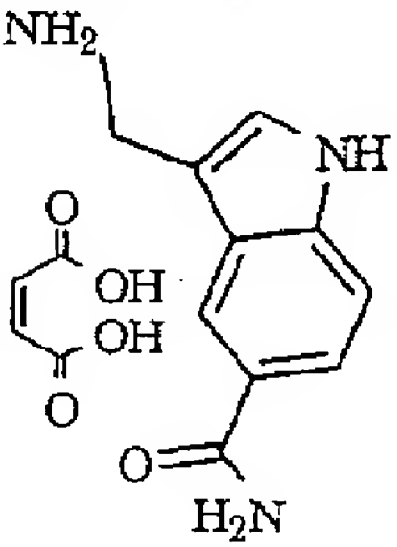
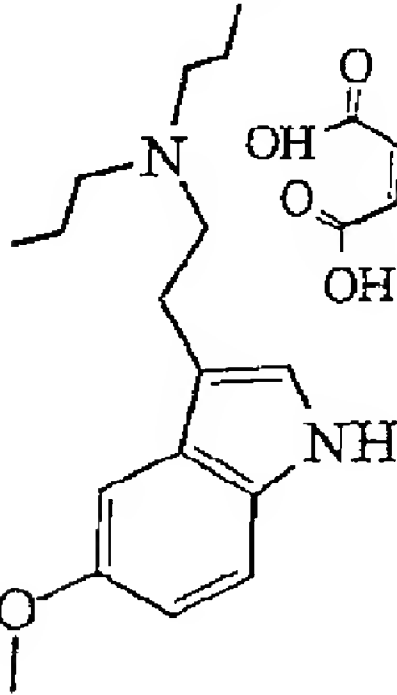
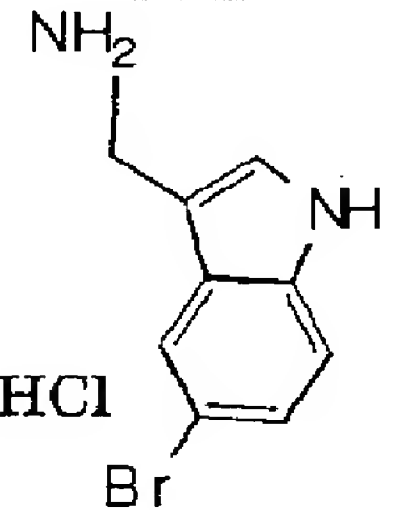
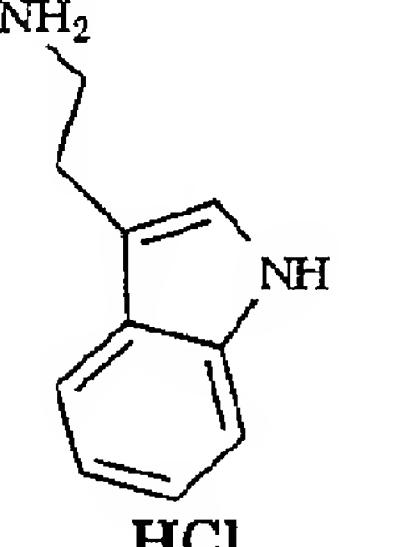
表 1	5-HT2B 細胞		5-HT2A	
	[3H]セロトニン		[125I]DOI	
構造	K _i ラット 5-HT2B	K _i ヒト 5-HT2B	K _i ヒト 5-HT2A	K _i ラット 5-HT2A
	AVG. = 146.84 SEM = 13.49 N = 7	= 127.84 = 15.96 = 3	= 120.16 = ? = 1	
	AVG. = 169.22 SEM = 50.27 N = 4			
	AVG. = 39.28 SEM = 14.04 N = 4			
	AVG. = 112.90 SEM = 5.61 N = 3			

表 1

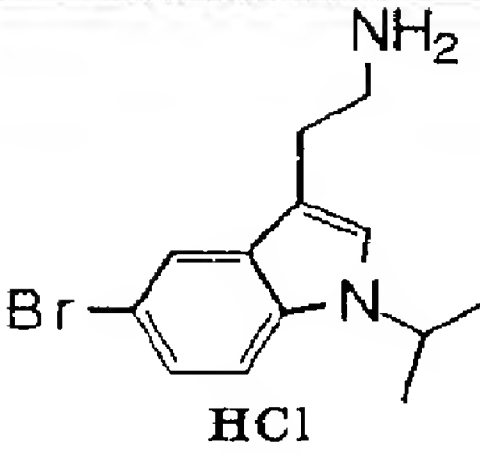
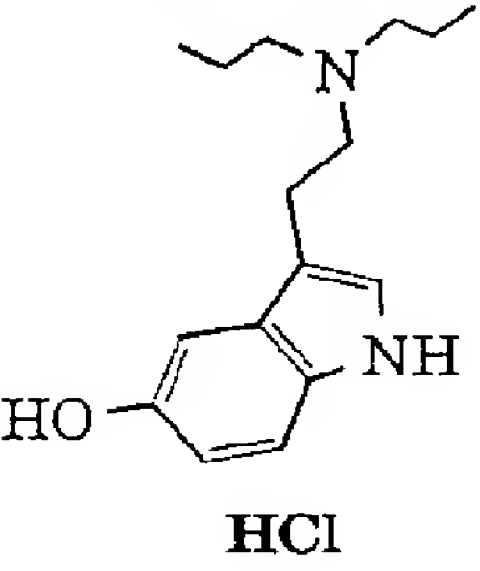
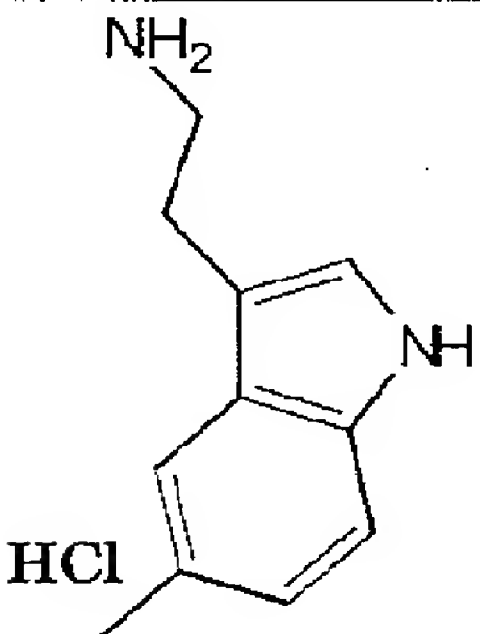
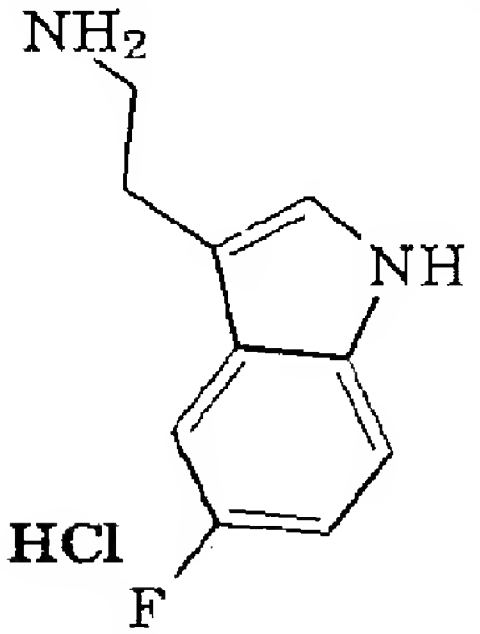
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 474.74 SEM = 80.54 N = 5			
 HCl	AVG. = 60.96 SEM = 16.54 N = 5			
 HCl	AVG. = 32.78 SEM = 4.99 N = 3			
 HCl	AVG. = 5.65 SEM = 0.55 N = 3			

表 1

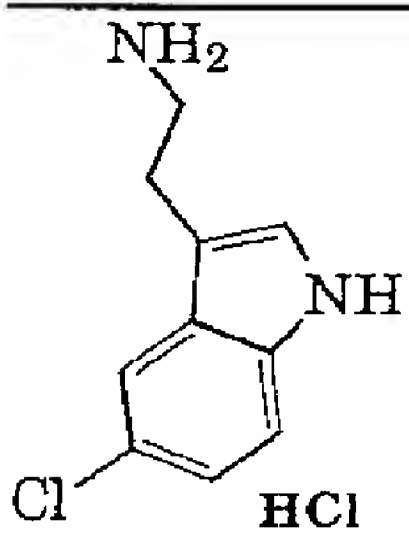
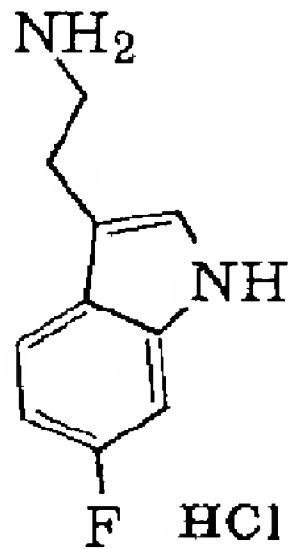
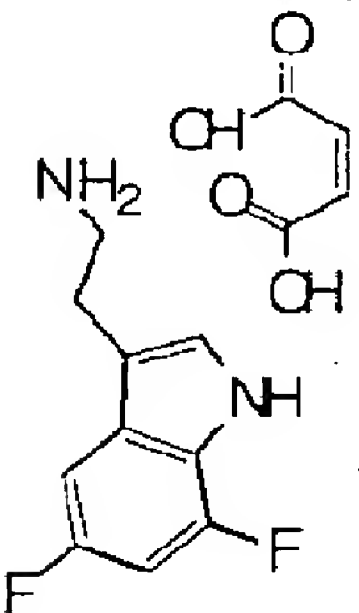
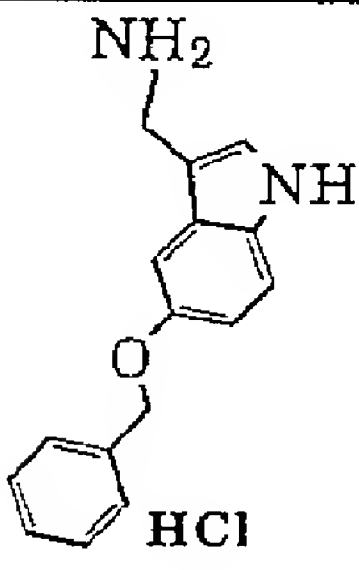
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 6.21 SEM = 0.55 N = 6			
 F HCl	AVG. = 40.64 SEM = 4.45 N = 3			
 F F	AVG. = 15.37 SEM = 1.67 N = 3			
 HCl	AVG. = 30.18 SEM = 0.90 N = 3			

表 1

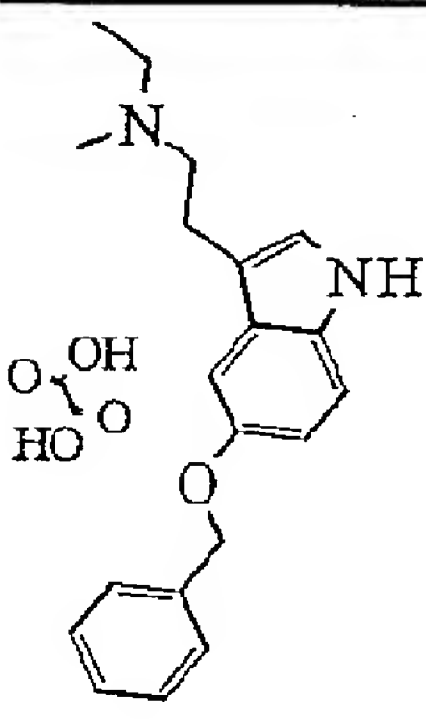
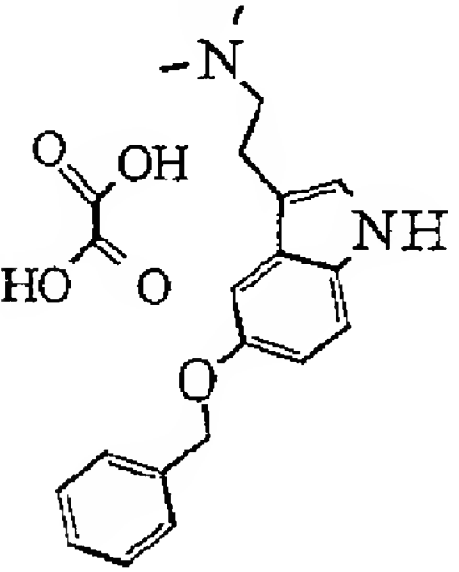
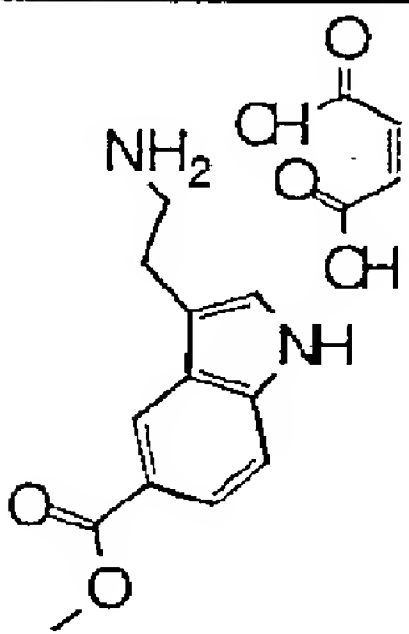
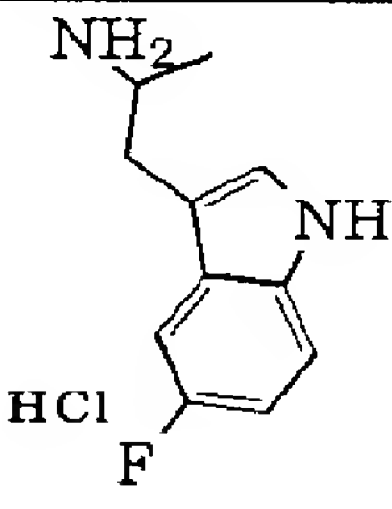
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 84.49 SEM = 8.44 N = 3			
	AVG. = 38.48 SEM = 3.77 N = 3			
	AVG. = 49.29 SEM = ? N = 1			
	AVG. = 6.52 SEM = 0.60 N = 2			

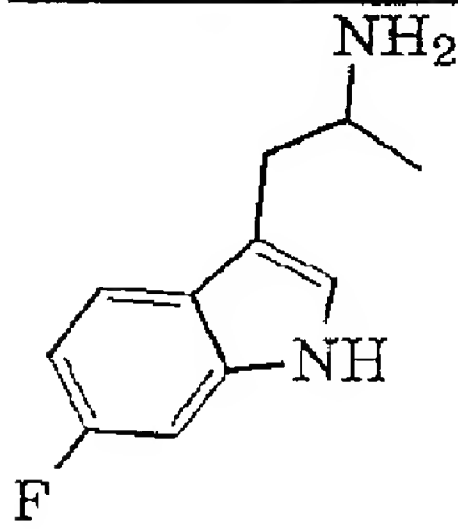
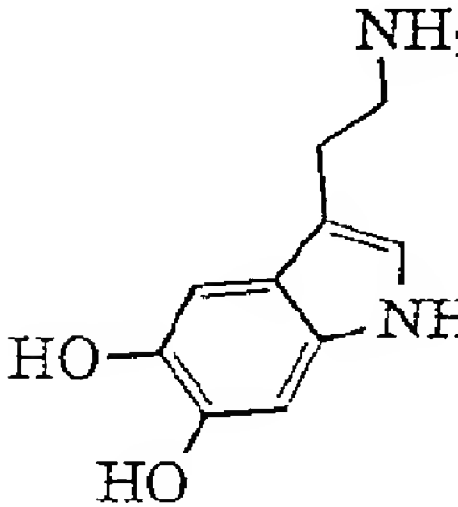
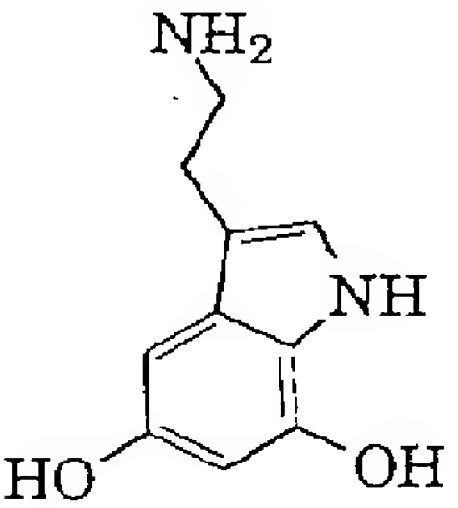
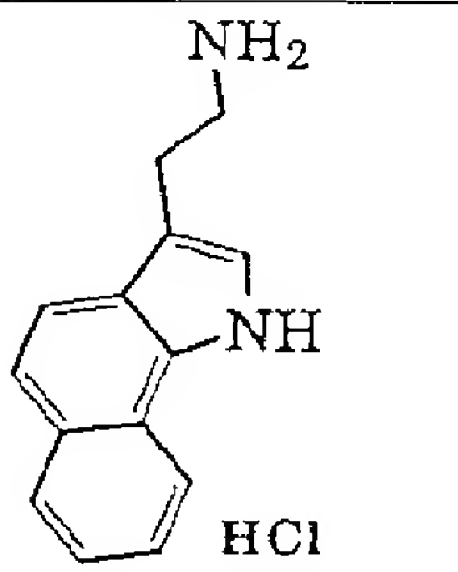
表 1 構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 49.92 SEM = 11.09 N = 2			
 クレアチニン 硫酸塩	AVG. = 41.62 SEM = 10.13 N = 2			
 クレアチニン 硫酸塩	AVG. = 4571.89 SEM = 499.67 N = 2			
 HCl	AVG. = 154.84 SEM = ? N = 1			

表 1

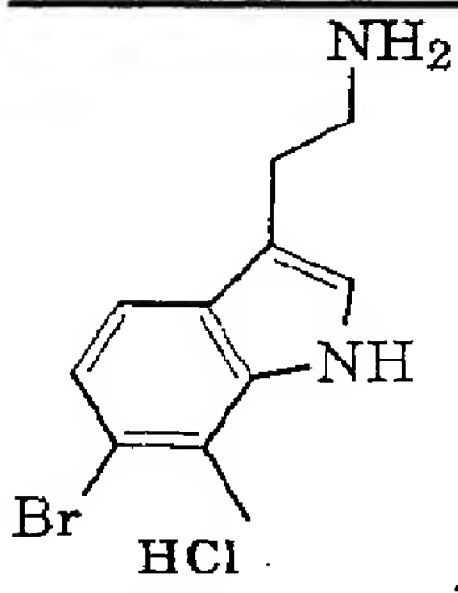
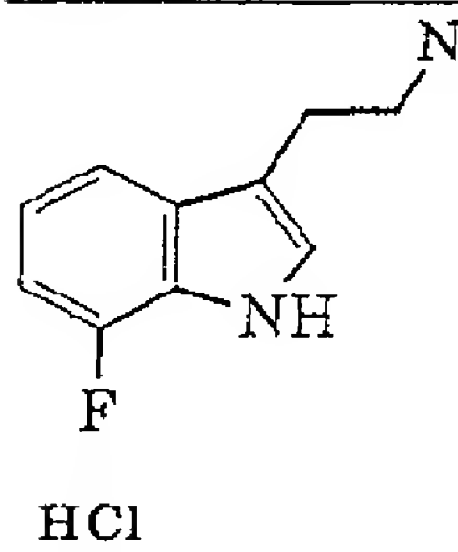
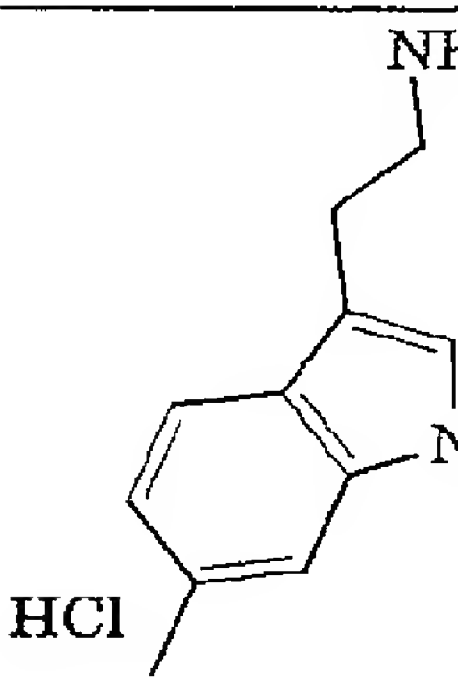
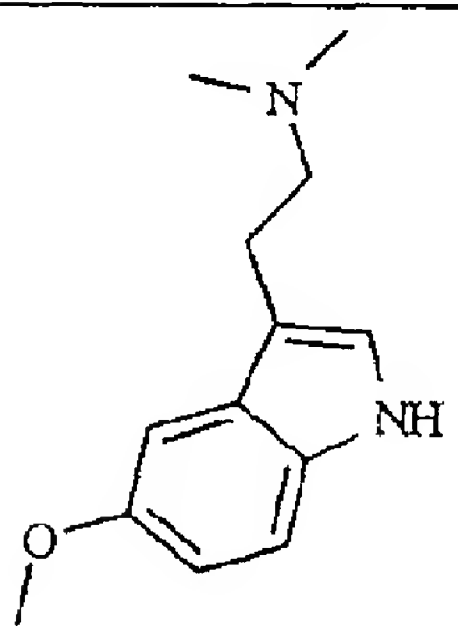
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[³H]セロトニン</u>		<u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 20.85 SEM = 5.29 N = 2			
	AVG. = 62.43 SEM = 7.52 N = 3			
	AVG. = 102.06 SEM = 1.62 N = 2			
	AVG. = 14.78 SEM = ? N = 1			

表 1

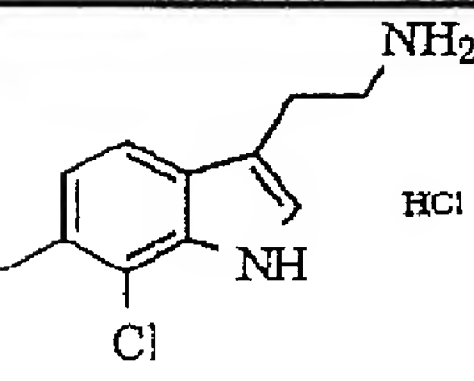
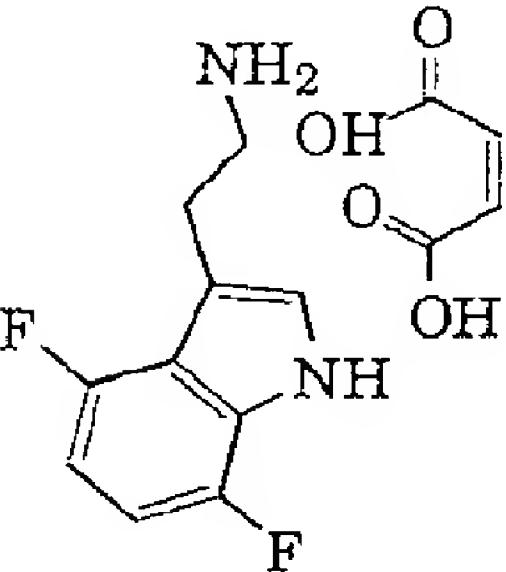
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	HCl AVG. = 7.94 SEM = 0.52 N = 6	= 11.21 = ? = 1	= 27.55 = 0.62 = 3	= 20.70 = 3.48 = 3
	AVG. = 336.55 SEM = ? N = 1			

表 1

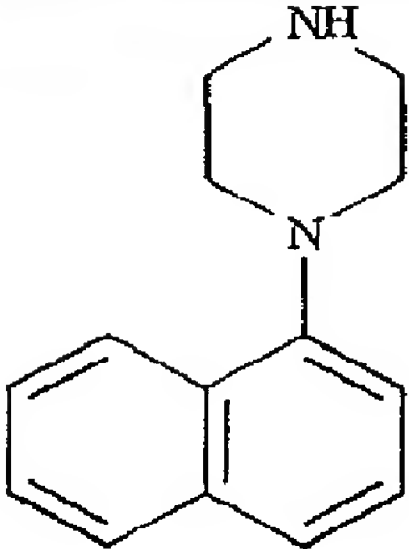
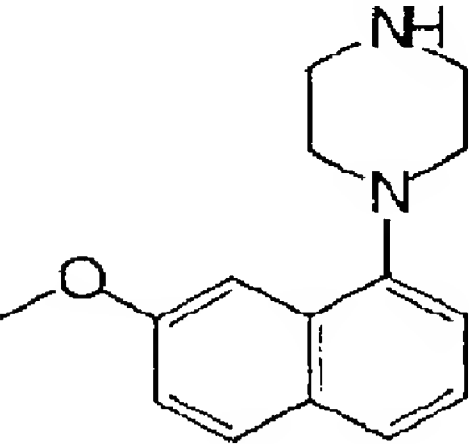
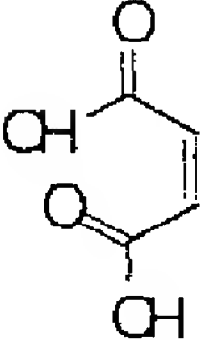
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 4.50 SEM = 0.47 N = 12	= 3.79 = 0.80 = 8		
 	AVG. = 3.58 SEM = 1.67 N = 3			

表 1

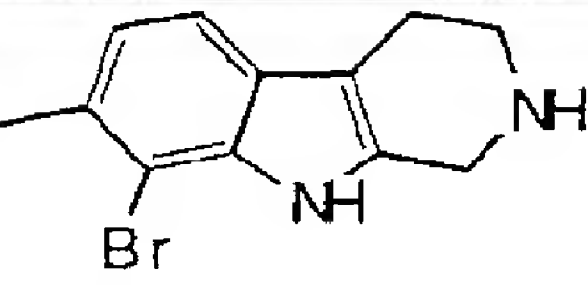
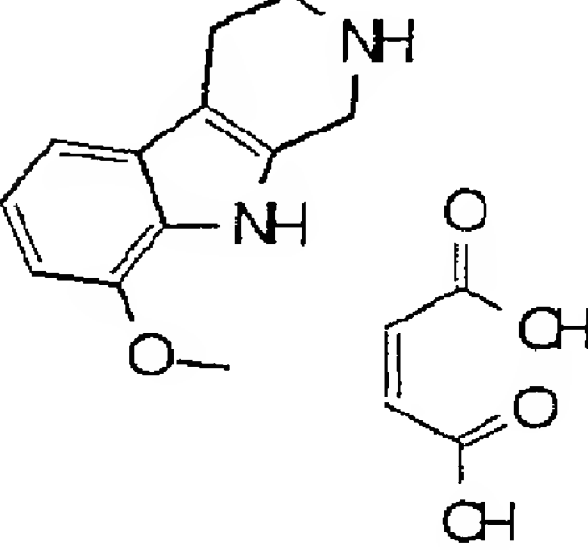
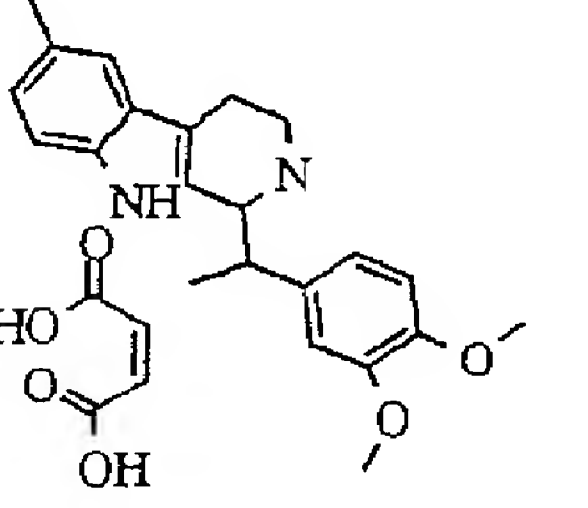
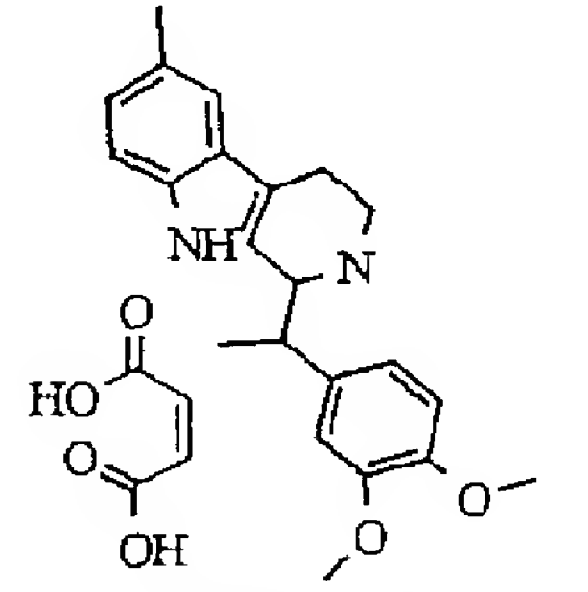
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 Br HCl	AVG. = 3.17 SEM = 0.36 N = 3		= 21.74 = 0.74 = 3	= 15.74 = 1.41 = 3
 AVG. = 34.49 SEM = 2.85 N = 4				
 異性体 A	AVG. = 5.61 SEM = 0.91 N = 5	= 1.40 = 0.08 = 5	= 44.46 = 0.75 = 3	
 異性体 B	AVG. = 30.07 SEM = 8.51 N = 5	= 5.55 = 0.40 = 4	= 372.81 = 23.51 = 3	

表 1

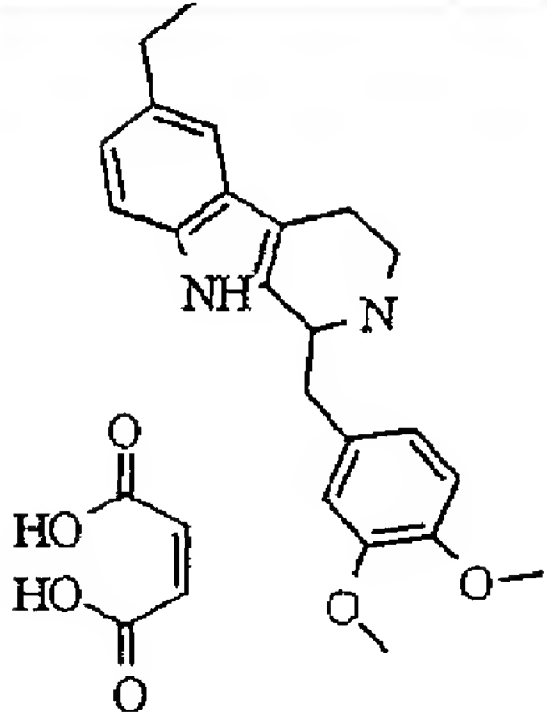
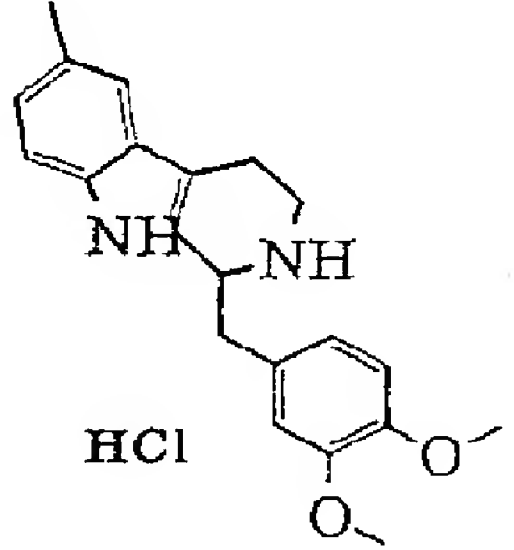
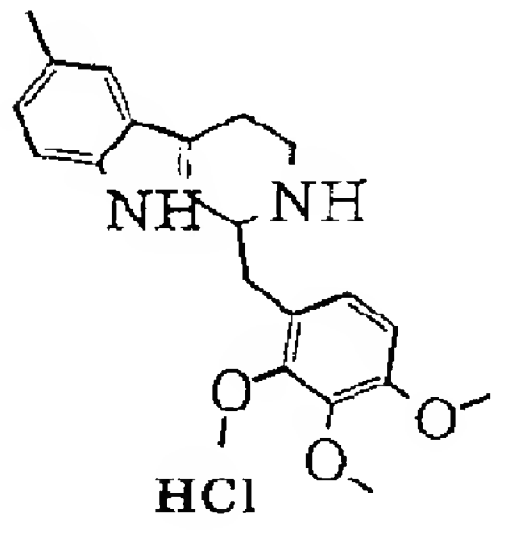
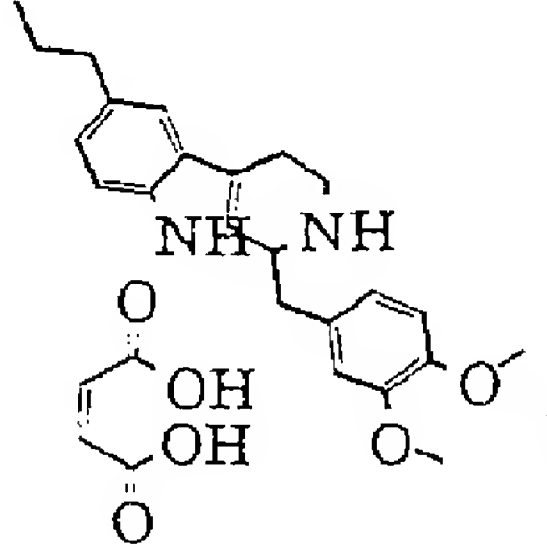
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 8.16 SEM = 2.16 N = 4	= 1.50 = 0.35 = 4	= 23.39 = 3.81 = 3	
	AVG. = 3.10 SEM = 0.20 N = 3	= 0.79 = 0.06 = 7	= 28.07 = 2.30 = 3	
	AVG. = 5.39 SEM = 0.68 N = 3			
	AVG. = 28.37 SEM = 2.08 N = 3			

表 1

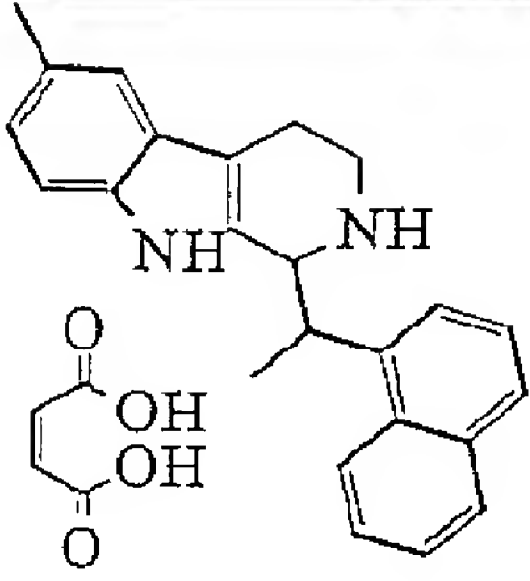
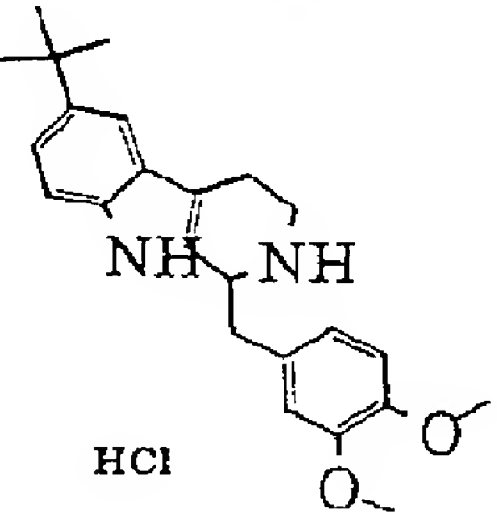
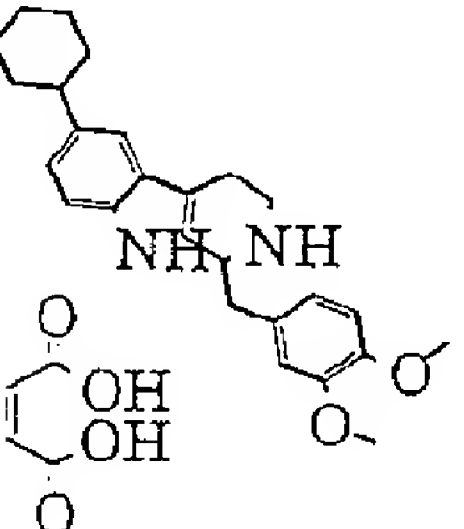
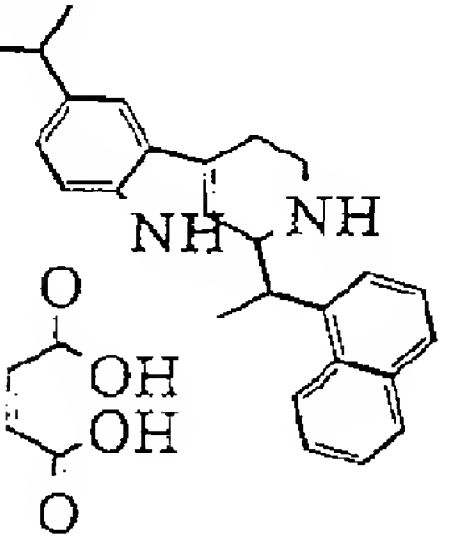
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 3.94 SEM = 0.88 N = 3	= 1.29 = 0.12 = 3	= 5.62 = 0.63 = 3	
 HCl	AVG. = 39.70 SEM = 5.09 N = 3			
	AVG. = 1463.01 SEM = 110.95 N = 4			
	AVG. = 14.18 SEM = 1.74 N = 4			

表 1

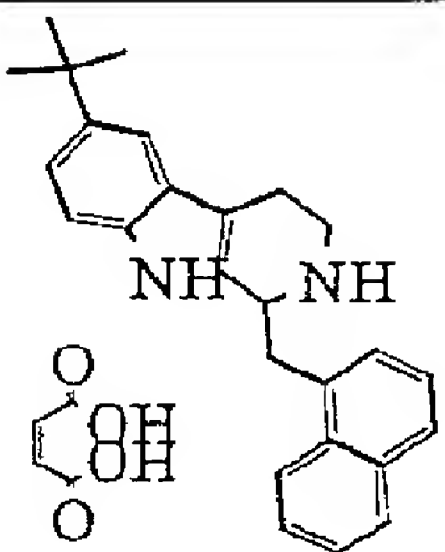
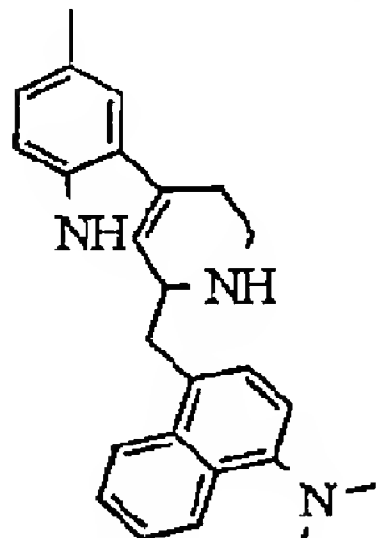
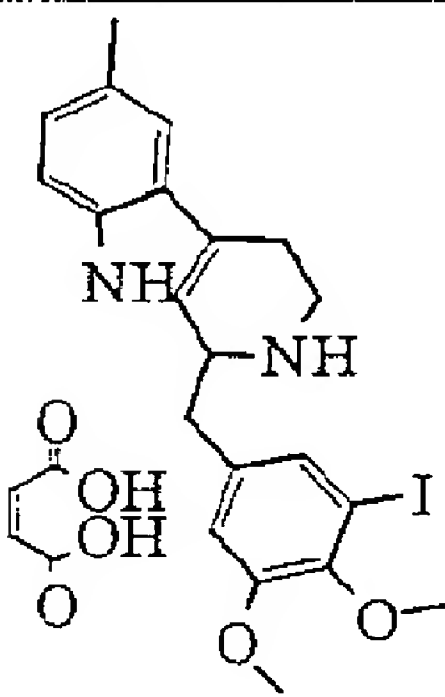
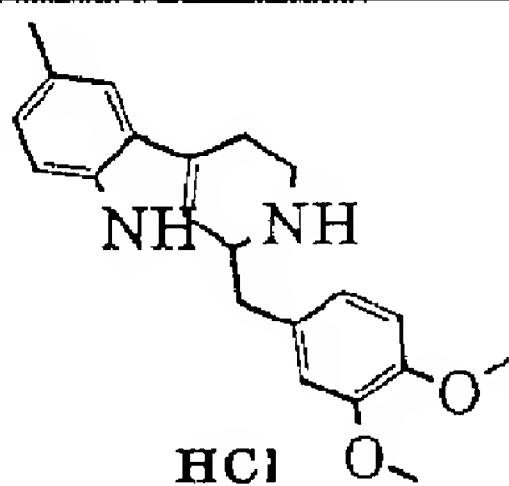
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 44.91 SEM = 1.48 N = 3			
 2 HCl H ₂ O	AVG. = 5.02 SEM = 0.51 N = 3	= 1.64 = 0.23 = 4	= 0.83 = 0.10 = 3	
	AVG. = 4.82 SEM = 0.23 N = 3			
 HCl	AVG. = 2.16 SEM = 0.33 N = 3			

表 1

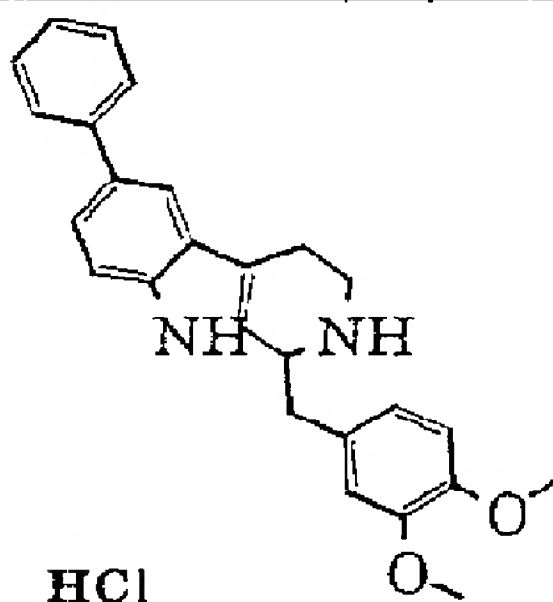
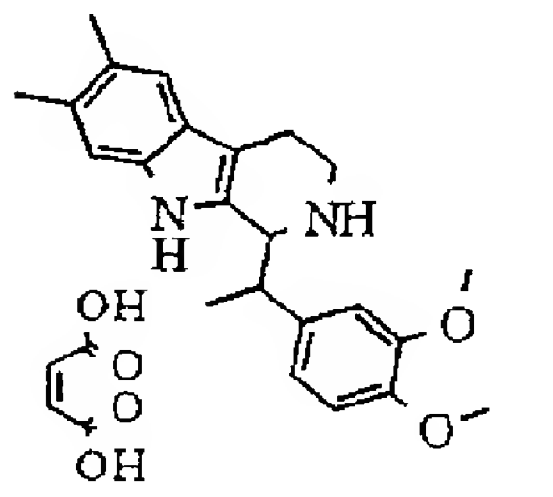
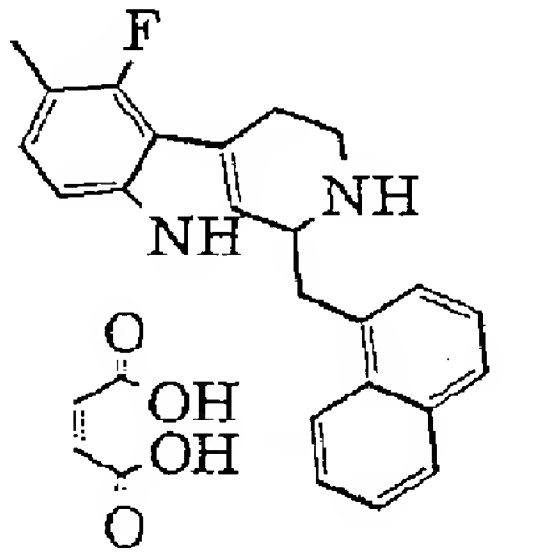
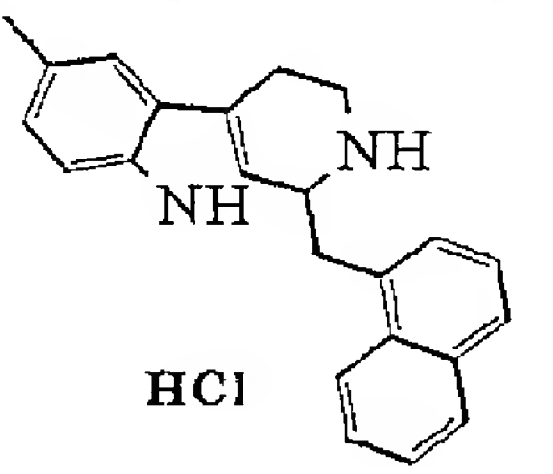
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 228.87 SEM = 18.34 N = 3			
 HCl	AVG. = 6.42 SEM = 0.78 N = 3	= 2.01 = ? = 1	= 23.08 = ? = 1	
 HCl	AVG. = 4.38 SEM = 1.25 N = 3			
 HCl	AVG. = 3.31 SEM = 0.31 N = 3	= 0.74 = 0.04 = 3	= 4.63 = 0.26 = 3	

表 1

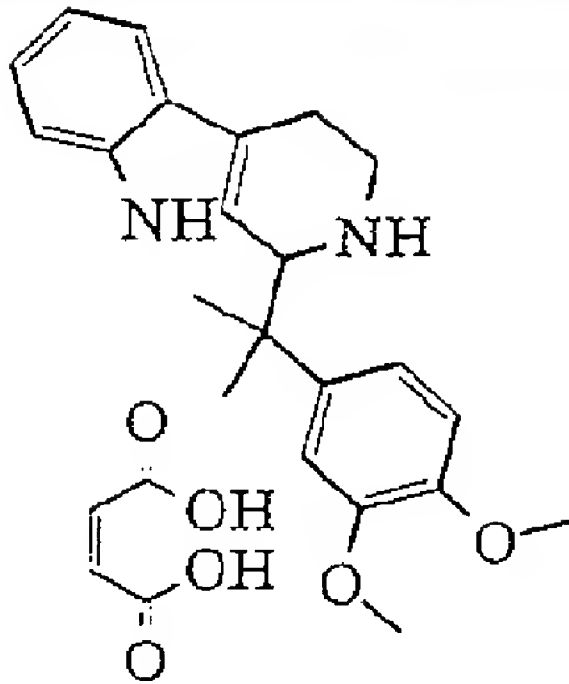
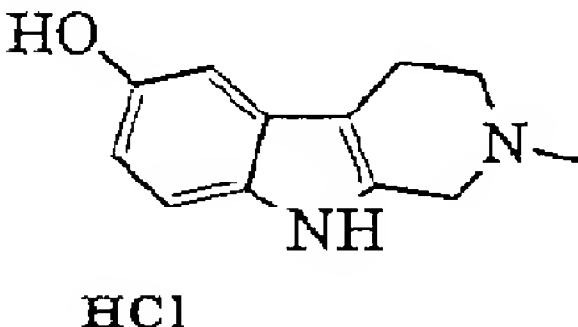
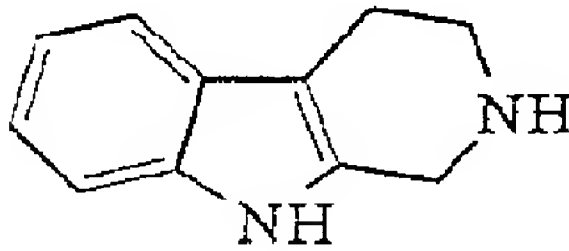
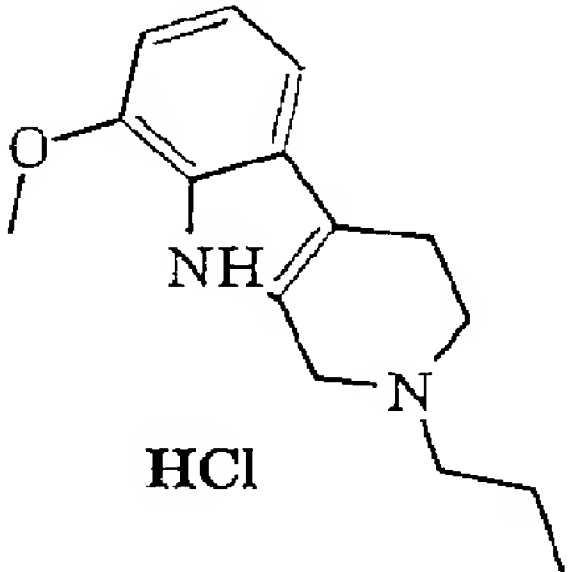
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 219.79 SEM = 20.68 N = 3			
	AVG. = 4609.36 SEM = 316.40 N = 3			
	AVG. = 379.15 SEM = 16.72 N = 3			
	AVG. = 114.16 SEM = 7.17 N = 3			

表 1

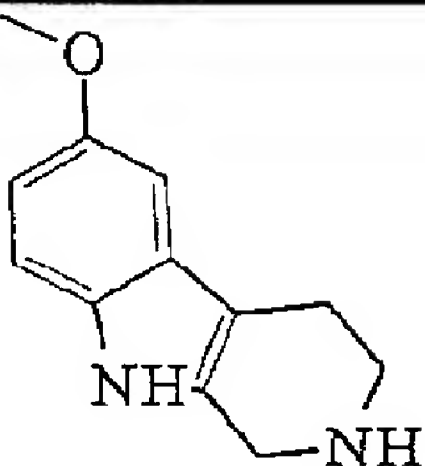
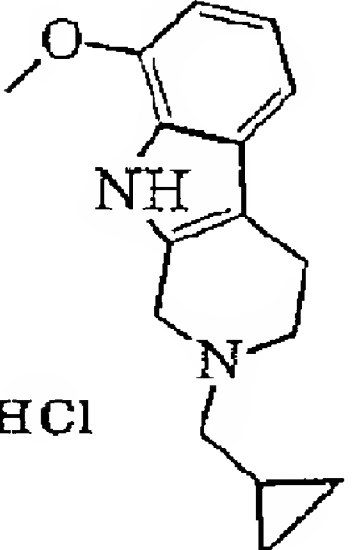
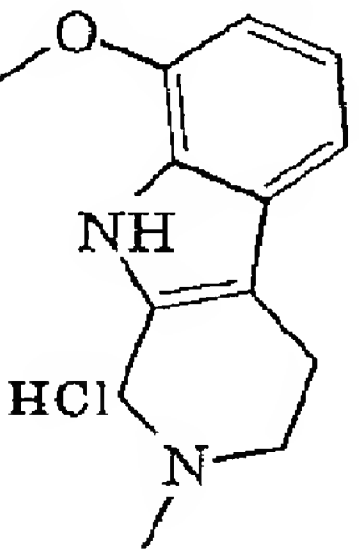
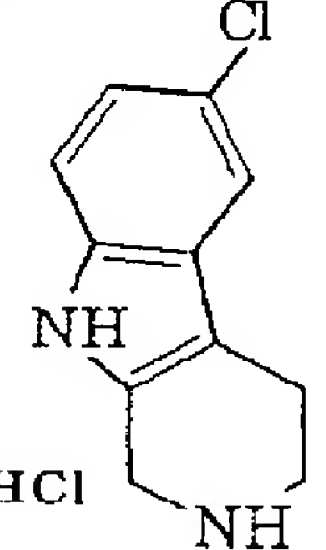
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = 404.85 SEM = 51.64 N = 3			
 HCl	AVG. = 97.53 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 71.75 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 70.71 SEM = 10.08 N = 3			

表 1

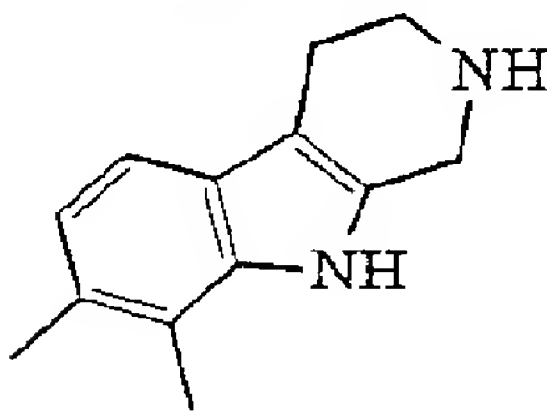
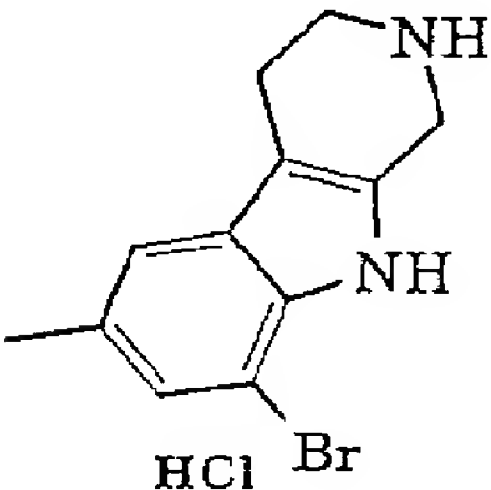
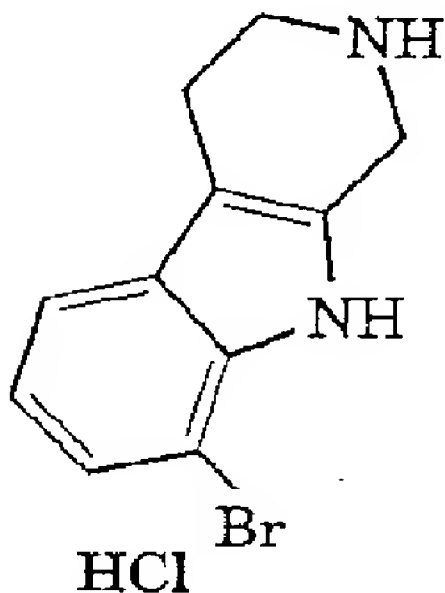
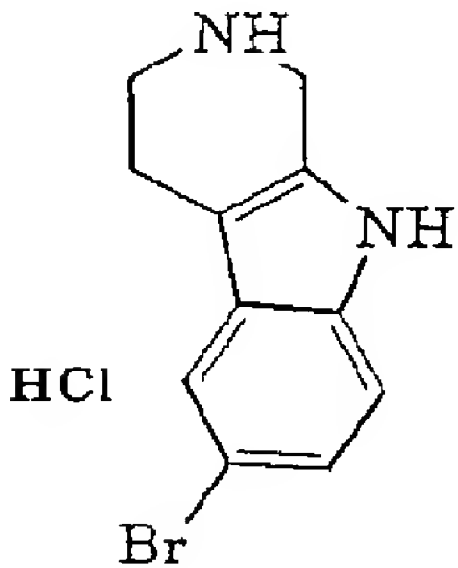
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[³H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[¹²⁵I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 15.83 SEM = 1.73 N = 3			
 HCl Br	AVG. = 13.98 SEM = 1.00 N = 3	= 16.43 = ? = 1	= 41.71 = 7.42 = 4	= 47.00 = 5.15 = 3
 HCl Br	AVG. = 6.20 SEM = 0.62 N = 3	= 9.68 = 1.12 = 3	= 22.72 = 2.15 = 6	= 25.61 = 3.43 = 3
 HCl Br	AVG. = 62.09 SEM = 1.76 N = 3			

表 1

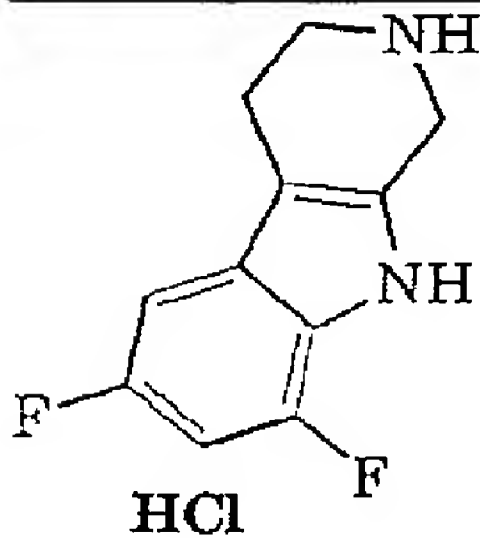
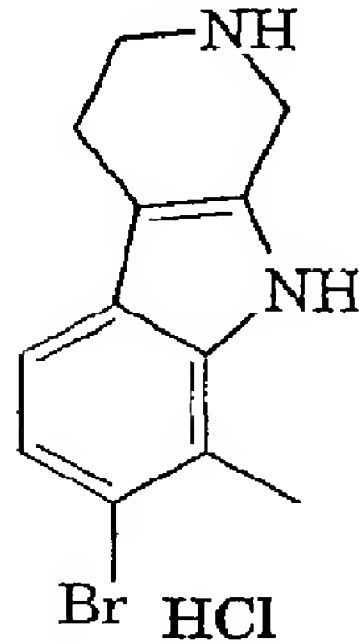
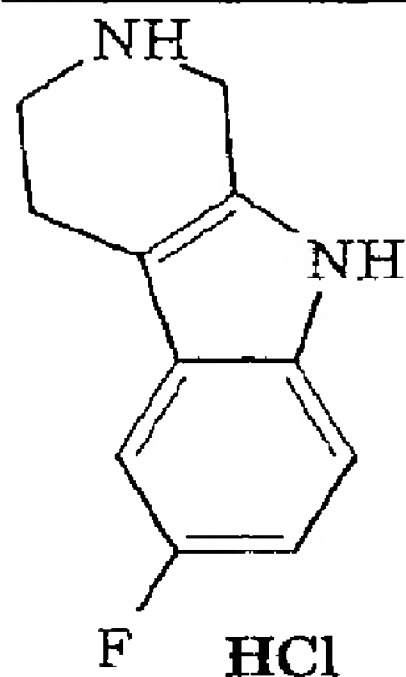
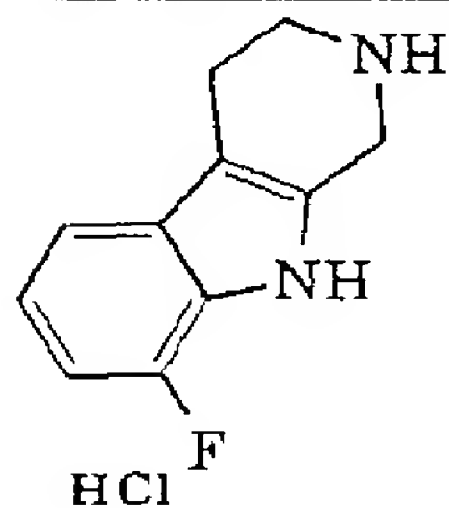
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 57.89 SEM = 7.60 N = 3			
 Br HCl	AVG. = 32.44 SEM = 3.48 N = 3			
 F HCl	AVG. = 322.26 SEM = 35.50 N = 3			
 HCl F	AVG. = 25.63 SEM = 2.59 N = 3			

表 1

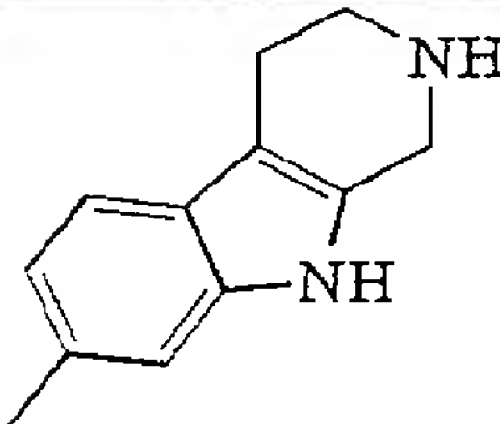
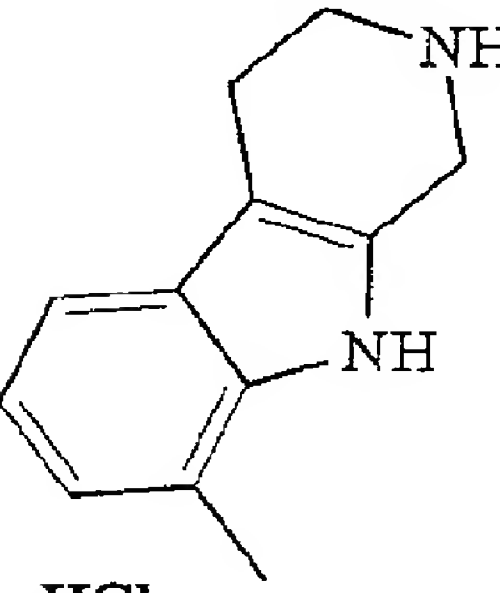
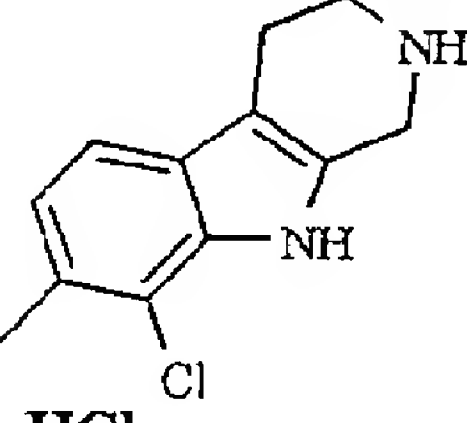
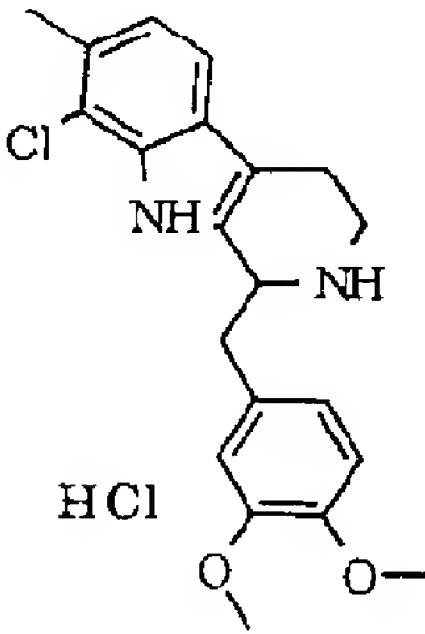
構造	5-HT _{2B} 細胞 [3H]セロトニン		5-HT _{2A} [125I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 78.46 SEM = 1.22 N = 2			
 HCl	AVG. = 60.10 SEM = 2.07 N = 3			
 HCl	AVG. = 2.69 SEM = 0.24 N = 6	= 2.68 = 0.24 = 4	= 20.61 = 1.28 = 4	= 15.49 = 0.79 = 3
 HCl	AVG. = 3.19 SEM = 0.33 N = 3	= 0.84 = 0.15 = 4	= 0.93 = 0.07 = 3	

表 1

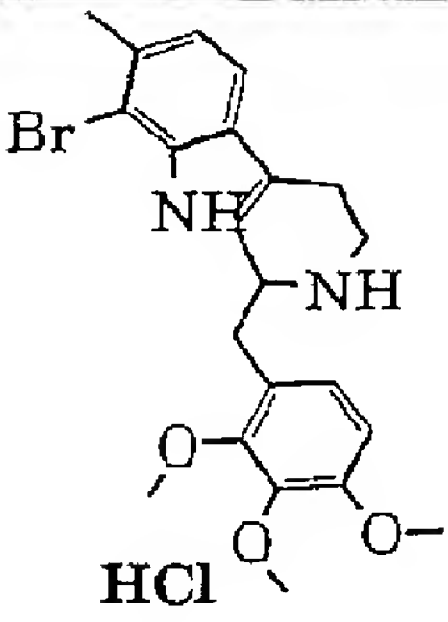
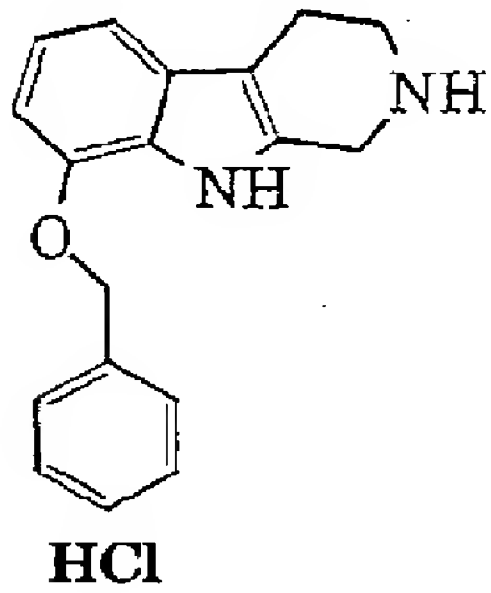
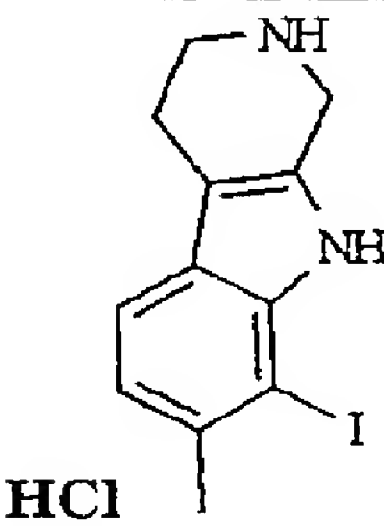
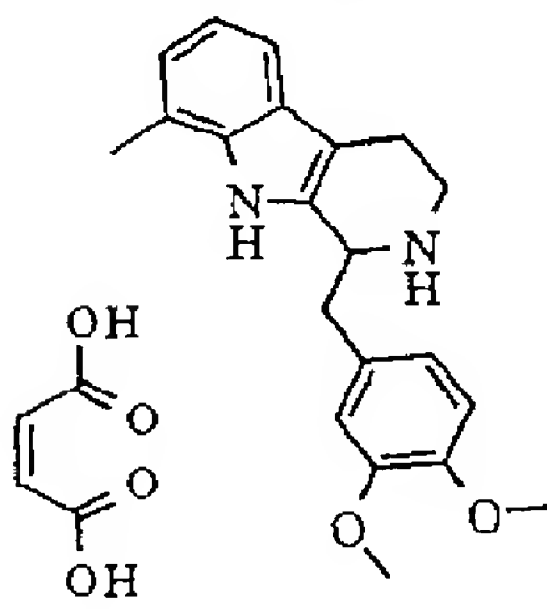
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 HCl	AVG. = 8.77 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 5652.17 SEM = ? N = 1			
 HCl	AVG. = 15.26 SEM = ? N = 1	= 10.15 = 2.19 = 4	= 17.76 = 0.68 = 3	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 1.69 = ? = 1	= 49.70 = ? = 1	

表 1

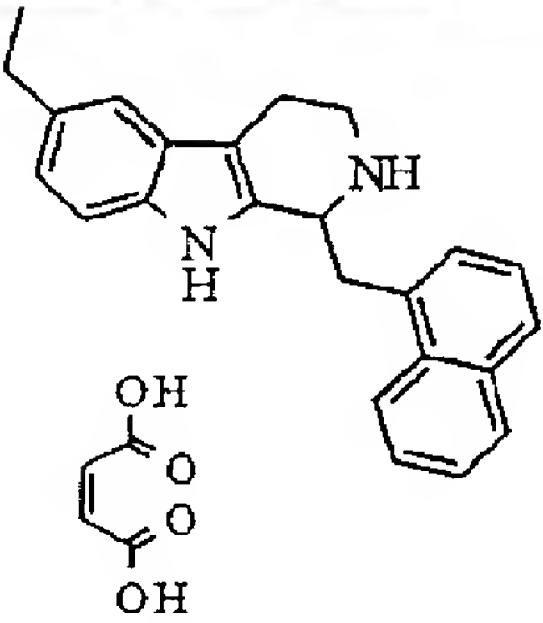
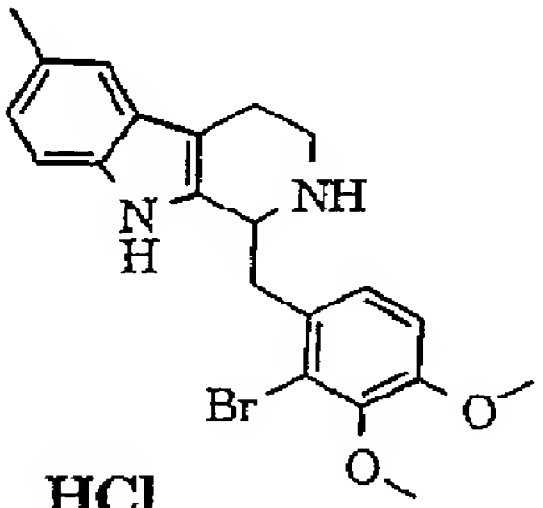
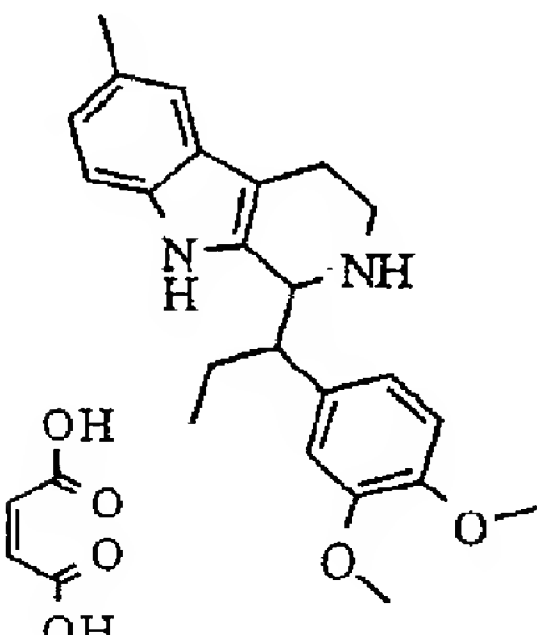
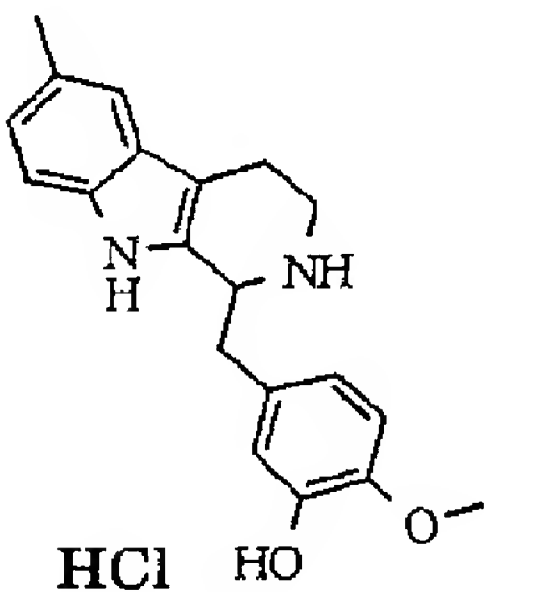
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u>		<u>5-HT_{2A}</u>	
	<u>[3H]セロトニン</u>		<u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = SEM = N =	= 2.08 = ? = 1	= 6.71 = ? = 1	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 0.37 = ? = 1	= 12.23 = ? = 1	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 0.87 = ? = 1	= 17.48 = ? = 1	
 HCl	AVG. = SEM = N =	= 1.47 = ? = 1	= 54.85 = ? = !	

表 1

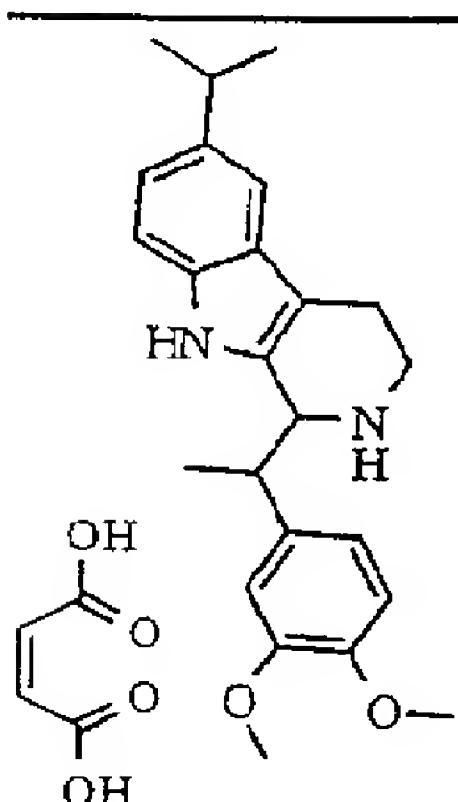
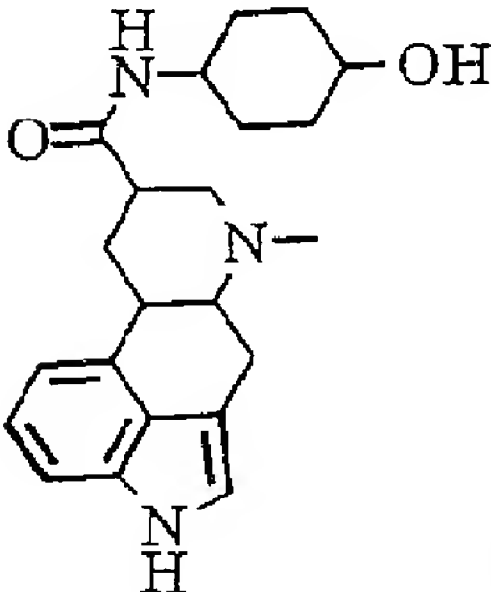
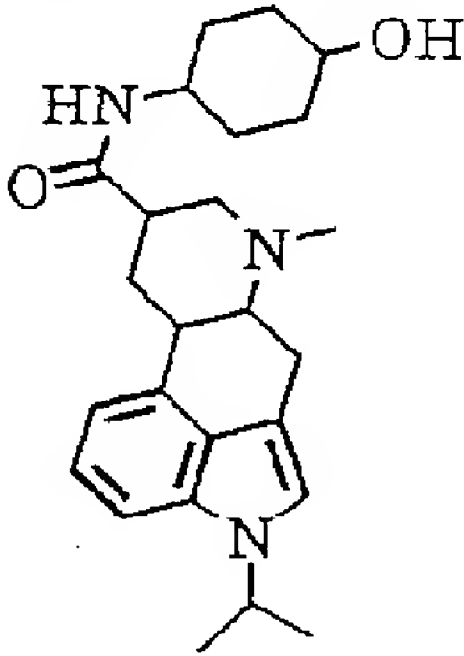
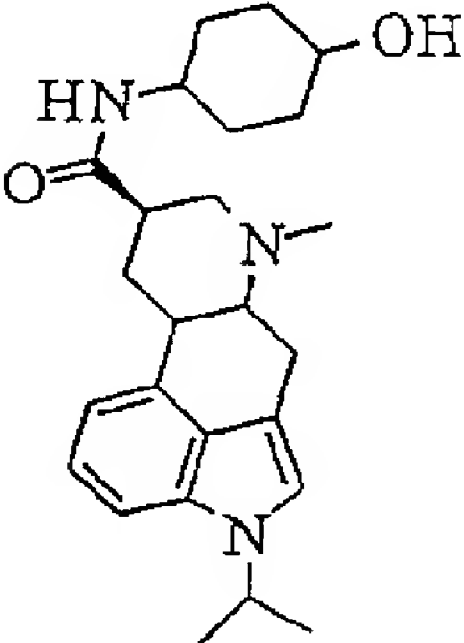
構造	<u>5-HT_{2B} 細胞</u> <u>[3H]セロトニン</u>		<u>5-HT_{2A}</u> <u>[125I]DOI</u>	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
	AVG. = SEM = N =	= 3.46 = ? = 1	= 201.26 = ? = 1	

表 1

構造	5-HT _{2B} 細胞		5-HT _{2A}	
	[³ H]セロトニン		[¹²⁵ I]DOI	
	K _i ラット 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2B}	K _i ヒト 5-HT _{2A}	K _i ラット 5-HT _{2A}
 255747, トランス	AVG. = 44.65 SEM = 25.15 N = 5	= 12.44 = 1.70 = 3	= 1.25 = 0.56 = 5	= 5.36 = 1.85 = 5
 278458, シス	AVG. = 22.29 SEM = 6.65 N = 5	= 4.30 = 0.30 = 3	= 11.33 = 3.26 = 5	= 1.57 = 0.49 = 5
 253535 (トランス)	AVG. = 30.90 SEM = 4.52 N = 3	= 6.24 = 0.29 = 3	= 21.18 = 3.78 = 3	= 2.82 = 0.40 = 3

化合物	5-HT _{2B} 細胞	5-HT _{2A} 細胞	5-HT _{2C} 細胞
実施例 100	16.44	292.58	351.96
実施例 105	22.07	86.48	195.44
実施例 102	168.49	917.16	2172.86
実施例 106	367.41	263.94	1108.87
実施例 104	11.35	32.99	52.06
実施例 97	9.56	123.93	220.51
実施例 99	106.17	556.40	1117.00
実施例 107	177.89	362.79	325.10
異性体 107 (1)	142.80	152.65	137.76
異性体 107 (2)	2894.33	1967.05	6211.80
実施例 101	121.19	172.03	783.35
実施例 98	52.54	53.65	202.60
実施例 96	667.82	277.62	976.73
実施例 95	839.63	3443.51	2641.21
実施例 103	3520.31	1447.65	9247.06

インビトロにおける組織での5-HT_{2B}受容体のアッセイ法：

雄のWistarラット(150～375g；Laboratory Supply、Indianapolis、IN)を頸部脱臼により屠殺して、胃底の縦の切片をインビトロにおける実験用に作製した。1匹のラット胃底から4つの切片を得た。Cohen, M. L. および J. Pharmacol. Exp. Ther. 223：75～79 (1985)。組織を、以下の組成(ミリモル濃度)の改質Krebs溶液10mlを含む器官浴中にマウントした：NaCl、118.2；KCl、4.6；CaCl₂・H₂O、1.6；KH₂PO₄、1.2；MgSO₄、1.2；デキストロース、10.0；およびNaHCO₃、24.8。組織浴溶液を37℃に維持して、95%のO₂および5%のCO₂で平衡化した。組織を最適静止力(4g)下に置いて、約1時間平衡化した後、試験化合物にさらした。Statham UC-3変換器を備えたBeckman Dynographで、等長収縮を力(g)の変化として記録した。

見かけのアンタゴニスト解離定数の決定：

前の濃度を15～20分毎に洗い流した後で段階的に濃度を上昇させることに

より、底におけるセロトニンおよび他のアゴニストに関する非累積収縮濃度－応答曲線を得た。組織を各々のアゴニスト濃度に約2分間接触させたままにして、各々の化合物濃度に対する最大応答を測定した。最大収縮の半分を生ずるアゴニストの濃度として、 ED_{50} 値を求めた。対照応答を得た後、組織を適当な濃度の緩衝液またはアンタゴニストと1時間インキュベートした。次いで、セロトニンに対する応答をアンタゴニストの存在下に繰り返した。濃度応答では、1つの組織当り1つのアゴニストおよび1つのアンタゴニスト濃度のみを利用した。一般に、緩衝液処理の存在下における逐次アゴニスト応答は変化しなかった(平均用量比は、 1.28 ± 0.21)。

以下の式に従って、見かけのアンタゴニスト解離定数(K_B)をアンタゴニストの各々の濃度に関して決定した：

$$K_B = [B] / (\text{用量比} - 1)$$

[式中、 $[B]$ はアンタゴニストの濃度であり、また用量比はアンタゴニストの存在下におけるアゴニストの ED_{50} を対照の ED_{50} で割ったものである]。一般には、アンタゴニストの存在下、濃度－応答曲線において平行なシフトが生じた。その結果を K_B の負の対数(すなわち、 $-\log K_B$)として表した。既知の方法を用いて、計算を完了した。

本発明の幾つかの化合物に関するインビトロにおけるアッセイの結果を表IIに示す。表IIにおける数値は、 $-\log K_B \pm$ 標準誤差(データポイントの数)として表す。 $5-HT_{2B}$ 値は、 $5-HT_{2B}$ により媒介されるラット胃底におけるセロトニンに対する濃度－応答曲線において、2倍の右シフトを生ずるであろうアンタゴニストの濃度の負の \log を示す。同様に、 $5-HT_{2A}$ 値は、 $5-HT_{2A}$ により媒介されるラット頸静脈におけるセロトニンに対する濃度－応答曲線において2倍の右シフトを生ずるであろうアンタゴニストの濃度の負の \log を示す。表IIにおいて数値が記載されていない箇所は、該化合物を指示したアッセイで試験しなかったことを示す。

表 II

実施例番号	5-HT _{2B} (底)	5-HT _{2A} (頸静脈)
1	9.00 ± 0.07 (3)	
2		
3	8.78 ± 0.24 (4)	
4	8.92 ± 0.29 (4)	
5		
6	9.60 ± 0.13 (7)	
7	9.02 ± 0.35 (3)	
8	8.45 ± 0.24 (3)	
9	9.30 ± 0.12 (7)	
10	9.22 ± 0.05 (3)	
11	<7.52 (4)	
12	9.29 ± 0.18 (4)	
13	8.50 ± 0.13 (4)	
14	9.61 ± 0.22 (5)	
15	9.34 ± 0.12 (3)	
16	9.71 ± 0.14 (6)	8.15 ± 0.28 (3)
17	9.46 ± 0.11 (6)	7.66 ± 0.13 (4)
18	8.80 ± 0.17 (3)	
19	10.12 ± 0.18 (3)	
20	9.48 ± 0.30 (4)	7.21 ± 0.20 (4)
21		
22	8.21 ± 0.43 (3)	
23		
24		
25		
26		
27		
28	8.55 ± 0.10 (4)	
29	8.12 ± 0.16 (7)	
30	8.89 ± 0.12 (4)	
31	8.95 ± 0.17 (3)	7.29 ± 0.09 (4)
32		

表 II (続き)

実施例番号	5-HT _{2B} (底)	5-HT _{2A} (頸静脈)
33		
34	9.42 ± 0.18 (5)	
35	*9.06 ± 0.27 (3)	
36	9.80 ± 0.15 (4)	8.14 ± 0.10 (6)
37	9.19 ± 0.14 (4)	
38		
39	8.32 ± 0.17 (3)	
40	9.75 ± 0.11 (6)	
41	9.81 ± 0.18 (3)	7.94 ± 0.15 (6)
42	9.56 ± 0.22 (3)	
43	9.44 ± 0.16 (6)	
44	8.40 ± 0.40 (3)	
45	8.14 ± 0.32 (3)	
46	9.37 ± 0.11 (8)	8.22 ± 0.07 (12)
47		
48	**	
49	*10.41 ± 0.22 (5)	
50	8.40 ± 0.28 (3)	
51	9.75 ± 0.11 (8)	8.07 ± 0.10 (8)
52	*9.10 ± 0.28 (3)	
53	**	
54	**	
55	8.95 ± 0.07 (4)	
56	*7.53 ± 1.08 (4)	
57	<8.0 (3)	
58	<7.52 (4)	
59	9.69 ± 0.21 (7)	
60	8.92 ± 0.04 (4)	
61	8.44 ± 0.22 (4)	
62	8.58 ± 0.23 (3)	
63	9.09 ± 0.23 (3)	
64	9.73 ± 0.05 (3)	

*おおよその値

**30nMでの非競合的阻害剤

インビトロにおける機能的アッセイ：

Sprague-Dawleyラット(200～250g；Laboratory Supply、Indian

apolis、IN)を頸部脱臼により屠殺し、遠位結腸の8cmのセグメントを摘出して、以下の組成(ミリモル)の氷冷改質Krebs溶液中で洗浄した：NaCl、118.2；KCl、4.6；CaCl₂・H₂O、1.6；KH₂PO₄、1.2；MgSO₄、1.2；デキストロース、10.0；およびNaHCO₃、24.8。結腸をガラス製のロッド上にマウントして、筋層間神経叢が付着した縦の筋層を摘出して、37℃に維持し、また95%のO₂および5%のCO₂で平衡化した、上記のKrebs溶液を含む器官浴中にマウントした。組織を2gの張力下において、1時間安定化した。グラス(grass)FT03変換器およびMI²-コンピューター化ダイノグラフ(dynograph)システムを用いて、等長収縮を力(g)の変化として記録した。前の濃度を10～15分毎に洗い流した後で段階的に濃度を上昇させることにより、セロトニンに関する累積濃度-応答曲線を得た。組織を各々のアゴニスト濃度に5分間接触させたままにしておいた。各々の濃度に対する最大応答を測定して、デジタル化した。最大収縮の半分を生ずるアゴニストの濃度として、EC₅₀値を求めた。対照応答を得た後、組織を適当な濃度のアンタゴニストと15分間インキュベートした。次いで、セロトニンに対する応答をアンタゴニストの存在下に繰り返した。濃度-応答では、1つの組織当り1つのアンタゴニスト濃度のみを利用した。以下の式に従って、見かけのアンタゴニスト解離定数(K_B)をアンタゴニストの各々の濃度に関して決定した：

$$K_B = [B] / (\text{用量比} - 1)$$

[式中、[B]はアンタゴニストの濃度であり、また用量比はアンタゴニストの存在下におけるアゴニストのED₅₀を対照のED₅₀で割ったものである]。その結果をK_Bの負の対数(すなわち、-logK_B)として表した(Br. J. Pharmacol. Methods 4 : 4165 (1980))。

先に記載したインビトロにおける機能的アッセイを用いて、本発明の化合物を試験した。インビトロにおける機能的アッセイを用いて得られた結果を表IIIに示す。数値は、pK_iおよびpA₂(-logK_B)として表す。以下の表は、上記の放射

リガンドアッセイ(pK_i)および先に記載したインビトロにおける機能的方法(pA₂)を用いて、該化合物を試験した場合に得られた結果を示す。

表 III

化合物	pK _i	pA ₂
実施例 73	7.85	8.9
実施例 49	8.4	8.2
実施例 20	8.51	7.8
実施例 72	7.8	7.5
実施例 41	8.19	7.2
実施例 17	8.09	6.2
実施例 22	8.27	4.8
7-メチル-8-クロロ-1,2,3,4- テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4b]-インドール	8.57	8.3
6-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール	7.21	8.2
6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ- 9H-ピリド[3,4b]-インドール	7.15	7.2

インビボにおける試験：

Sprague-Dawleyラット(250～300g)を一晩断食させた。そのラットを腹腔内投与によりウレタン(250mg)で麻酔した。腹腔を開いて、ストレインゲージ変換器を結腸の対腸間膜縁上に縫い付けた。その変換器を適応させて、循環筋収縮を記録した。ラットの体温を加熱パッドにより維持した。薬物を投与するために、静脈内カテーテルを頸静脈内に挿入した。頸動脈血圧もまたモニターした。ストレインゲージ変換器のアウトプットをBeckman Dynographによりグラフで示した。基線となる運動性を30分間モニターした。30分間経過した時点で、ビヒクル対照用量を投与して、運動性をさらに15分間記録した。セロトニン用量応答が起こった。引き続き、より高用量のセロトニンを15分間隔で投与した。ED₅₀用量を計算したが、これは最大収縮の半分を生ずる用量であった。

アンタゴニスト実験では、経験的ED₅₀用量を投与して、実験的セットアップ(set up)を確認した。次に、アンタゴニスト用量を与えた。その運動性を15分間モニターした。15分モニターした後、ED₅₀用量を投与した。収縮の数を測定

して、それらにセット時間にわたる収縮の大きさを掛けることにより、運動性を評価して、Motility Indexを得た。阻害(%)をビヒクル(アンタゴニストでない)で処理したグループから計算した。最小3匹のラットを各々の濃度に使用し、別のラットから得られたデータをプールして、ED₅₀値を決定した。

先に記載したインビボにおける方法を用いて、本発明の化合物が活性であることを証明した。例えば、実施例73の化合物では、3.2 mg/kg(i.v.)のED₅₀値を生じた。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/03099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : A61K 31/55 US CL : 514/220,255,285,288,292,339 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/220,255,285,288,292,339 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4,520,024 (Cohen) 28 MAY 1985, see entire document.	1-42
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier document published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 JUNE 1995	Date of mailing of the international search report 30 JUN 1995	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer CATHERINE SCALZO Telephone No. (703) 308-1235	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/44	A E N	9454-4C	A 6 1 K 31/44	A E N
31/505	A C Q	9454-4C	31/505	A C Q
C 0 7 D 209/60		9159-4C	C 0 7 D 209/60	
239/26		8615-4C	239/26	
261/08		9639-4C	261/08	
261/10		9639-4C	261/10	
401/12	2 0 9	9159-4C	401/12	2 0 9
471/04	1 0 1	9283-4C	471/04	1 0 1
	1 0 3	9283-4C		1 0 3 A
// C 0 7 D 213/65		9164-4C	213/65	
307/81		7822-4C	307/81	

(31)優先権主張番号 08/380, 566

(32)優先日 1995年2月6日

(33)優先権主張国 米国 (U S)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, B J, C F, C G, C I, C M, G A, G N, M L, M R, N E, S N, T D, T G), AP(KE, M W, S D, S Z, U G), A M, A T, A U, B B, B G, B R, B Y, C A, C H, C N, C Z, D E, D K, E E, E S, F I, G B, G E, H U, J P, K E, K G, K P, K R, K Z, L K, L R, L T, L U, L V, M D, M G, M N, M W, M X, N L, N O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, T J, T T, U A, U G, U Z, V N

- (72)発明者 ジッダ, ジャスワント・シン
アメリカ合衆国46032インディアナ州 カーメル、ターキントン・コモン12971番
- (72)発明者 ネルソン, デイビッド・ロイド・ガーバー
アメリカ合衆国46033インディアナ州 カーメル、ウッドフィールド・サークル14197番
- (72)発明者 ベイカー, スティーブン・リチャード
イギリス、ジーユー17・7ディキュー、サリー、カンバリー、イエイトリー、ホイットリー・ロード 16番
- (72)発明者 エスケラー・カレラ, ヘスス
スペイン、エー28003マドリッド、モデスト・ラフエンテ46番 2-エフェ
- (72)発明者 ラマスーペテイラ, カルロス
スペイン、エー28020マドリッド、ヘネラル・ヤーゲ10番 7-セ
- (72)発明者 ペドレガルーテルセロ, コンセプション
スペイン、エー28016マドリッド、コロンビア14番 2-ア